SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omeprazol Sandoz 10 mg harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 10 mg omeprazol.

Hulpstof met bekend effect:
Elke harde maagsapresistente capsule bevat tot 19,9 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Harde gelatine capsule met lichtbruine dop en lichtbruin lichaam, bevattende gebroken wit tot lichtbruin granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Omeprazol Sandoz capsules zijn geïndiceerd voor:

Volwassenen
- Behandeling van duodenumulcera
- Preventie van recidief van duodenumulcera
- Behandeling van maagulcera
- Preventie van recidief van maagulcera
- In combinatie met geschikte antibiotica, uitroeiing van *Helicobacter pylori (H. pylori)* bij peptisch-ulcusziekte
- Behandeling van met NSAID's samenhangende maag- en duodenumulcera
- Preventie van met NSAID's samenhangende maag- en duodenumulcera bij risicopatiënten
- Behandeling van refluxoesofagitis
- Langetermijnbehandeling van patiënten met een genezen refluxoesofagitis
- Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale-refluxziekte
- Behandeling van het zollinger-ellisonsyndroom

Pediatrische patiënten
Kinderen ouder dan 1 jaar en ≥ 10 kg
- Behandeling van refluxoesofagitis
- Symptomatische behandeling van pyrosis en zure oprispingen bij gastro-oesofageale-refluxziekte

Adolescenten en kinderen ouder dan 4 jaar
- In combinatie met antibiotica bij de behandeling van duodenumulcus veroorzaakt door *H. pylori*

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Behandeling van duodenumulcera
De aanbevolen dosering bij patiënten met een actief duodenumulcus is Omeprazol Sandoz 20 mg eenmaal per dag. Bij de meeste patiënten geneest het ulcus binnen twee weken. Bij patiënten die niet volledig genezen zijn na de initiële kuur, zal genezing gewoonlijk plaatsvinden tijdens een verdere behandeling van twee weken. Bij patiënten met een duodenumulcus dat niet goed reageert, wordt Omeprazol Sandoz 40 mg eenmaal per dag aanbevolen en wordt gewoonlijk heling verkregen binnen vier weken.

Preventie van recidief van duodenumulcera
Voor de preventie van recidief van duodenumulcus bij *H. pylori*-negatieve patiënten of als uitroeiing van *H. pylori* onmogelijk is, bedraagt de aanbevolen dosering Omeprazol Sandoz 20 mg eenmaal per dag. Bij sommige patiënten kan een dagdosering van 10 mg volstaan. Als de behandeling mislukt, kan de dosering worden verhoogd tot 40 mg.

Behandeling van maagulcera
De aanbevolen dosering is Omeprazol Sandoz 20 mg eenmaal per dag. Bij de meeste patiënten vindt de heling plaats binnen vier weken. Bij patiënten die na de initiële kuur niet volledig genezen zijn, treedt heling gewoonlijk op tijdens een verdere behandeling van vier weken. Bij patiënten met een maagulcus dat niet goed reageert, wordt Omeprazol Sandoz 40 mg eenmaal per dag aanbevolen en wordt gewoonlijk heling verkregen binnen acht weken.

Preventie van recidief van maagulcera
Voor de preventie van recidief bij patiënten met een maagulcus dat niet goed reageert, bedraagt de aanbevolen dosering Omeprazol Sandoz 20 mg eenmaal per dag. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot Omeprazol Sandoz 40 mg eenmaal per dag.

Uitroeiing van *H. pylori* bij peptisch-ulcusziekte
Voor de uitroeiing van *H. pylori* moet bij de keuze van antibiotica rekening worden gehouden met de tolerantie van de patiënt voor de geneesmiddelen en met de nationale, regionale en lokale resistentiepatronen en de therapeutische richtlijnen.

- omeprazol 20 mg + claritromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg, alle tweemaal per dag gedurende één week, of
- omeprazol 20 mg + claritromycine 250 mg (alternatief 500 mg) + metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), beide tweemaal per dag gedurende één week, of
- omeprazol 40 mg eenmaal per dag met amoxicilline 500 mg en metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), beide driemaal per dag gedurende één week.

Als de patiënt daarna nog altijd *H. pylori*-positief is, mag de behandeling worden herhaald.

Behandeling van met NSAID's samenhangende maag- en duodenumulcera
Voor de behandeling van met NSAID's samenhangende maag- en duodenumulcera bedraagt de aanbevolen dosering Omeprazol Sandoz 20 mg eenmaal per dag. Bij de meeste patiënten vindt de heling plaats binnen vier weken. Bij patiënten die na de initiële kuur niet volledig genezen zijn, treedt heling gewoonlijk op tijdens een verdere behandeling van vier weken.

Preventie van met NSAID's samenhangende maag- en duodenumulcera bij risicopatiënten
Voor de preventie van met NSAID's samenhangende maag- of duodenumulcera bij risicopatiënten (leeftijd > 60, voorgeschiedenis van maag- en duodenumulcera, voorgeschiedenis van hoge maag-darmbloeding) bedraagt de aanbevolen dosering Omeprazol Sandoz 20 mg eenmaal per dag.

Behandeling van refluxoesofagitis
De aanbevolen dosering is Omeprazol Sandoz 20 mg eenmaal per dag. Bij de meeste patiënten vindt de heling plaats binnen vier weken. Bij patiënten die na de initiële kuur niet volledig genezen zijn, treedt heling gewoonlijk op tijdens een verdere behandeling van vier weken.
Bij patiënten met een ernstige oesofagitis wordt Omeprazol Sandoz 40 mg eenmaal per dag aanbevolen en wordt de heling gewoonlijk bereikt binnen acht weken.

Langetermijnbehandeling van patiënten met een genezen refluxoesofagitis
Voor een langetermijnbehandeling van patiënten met een genezen refluxoesofagitis bedraagt de aanbevolen dosering Omeprazol Sandoz 10 mg eenmaal per dag. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd tot Omeprazol Sandoz 20-40 mg eenmaal per dag.

Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale-refluxziekte
De aanbevolen dosering is Omeprazol Sandoz 20 mg per dag. Patiënten kunnen adequaat reageren op 10 mg per dag en daarom moet worden overwogen de dosering individueel aan te passen.
Als de symptomen na vier weken behandeling met Omeprazol Sandoz 20 mg per dag niet onder controle zijn, wordt verder onderzoek aanbevolen.

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom
Bij patiënten met het Zollinger-Ellisonsyndroom moet de dosering individueel worden aangepast en moet de behandeling worden voortgezet zolang dat klinisch geïndiceerd is. De aanbevolen startdosis is Omeprazol Sandoz 60 mg per dag. Alle patiënten met een ernstige ziekte die niet goed hebben gereageerd op andere behandelingen, zijn goed onder controle gebracht en meer dan 90% van de patiënten bleef op een dosering van Omeprazol Sandoz 20-120 mg per dag. Als de dosering hoger is dan Omeprazol Sandoz 80 mg per dag, moet ze in twee giften per dag worden gegeven.

<u>Pediatrische patiënten</u>
<u>Kinderen ouder dan 1 jaar en ≥ 10 kg</u>
Behandeling van refluxoesofagitis
Symptomatische behandeling van pyrosis en zure oprispingen bij gastro-oesofageale-refluxziekte

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Leeftijd	Gewicht	Dosering
≥ 1 jaar	10-20 kg	10 mg eenmaal per dag. De dosis kan indien nodig worden verhoogd tot 20 mg eenmaal per dag
≥ 2 jaar	> 20 kg	20 mg eenmaal per dag. De dosis kan indien nodig worden verhoogd tot 40 mg eenmaal per dag

Refluxoesofagitis: De behandeling duurt 4-8 weken.

Symptomatische behandeling van pyrosis en zure oprispingen bij gastro-oesofageale-refluxziekte: De duur van de behandeling is 2 tot 4 weken. Als de symptomen na 2-4 weken niet onder controle zijn, moet de patiënt verder worden onderzocht.

<u>Adolescenten en kinderen ouder dan 4 jaar</u>
Behandeling van duodenumulcus veroorzaakt door *H. pylori*
Bij de keuze van de geschikte combinatietherapie moet rekening worden gehouden met de officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen betreffende bacteriële resistentie, de behandelingsduur (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en een geschikt gebruik van antibacteriële middelen.
De behandeling moet worden gesuperviseerd door een specialist.

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Gewicht	Dosering
15-30 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg lichaamsgewicht en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden tesamen tweemaal per dag toegediend gedurende één week.
31-40 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden tesamen tweemaal per dag toegediend gedurende één week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg worden tesamen tweemaal per dag toegediend gedurende één week.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie
Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een verminderde leverfunctie kan een dosering van 10-20 mg per dag voldoende zijn (zie rubriek 5.2).

Ouderen
Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening
Het wordt aanbevolen Omeprazol Sandoz capsules ‘s morgens in te nemen, en in hun geheel in te slikken met een glas water. De capsules mogen niet worden gekauwd of geplet.

Voor patiënten met slikmoeilijkheden en kinderen die kunnen drinken of halfvloeibaar voedsel kunnen inslikken
De patiënten kunnen de capsule openen en de inhoud inslikken met een half glas water of na vermenging van de inhoud met een licht zure vloeistof, bv. fruitsap of appelmoes of water dat geen koolzuurgas bevat. De patiënten moeten weten dat de dispersie meteen moet worden ingenomen (of binnen 30 minuten), dat ze steeds net voor het uitdrinken moet worden geroerd en dat ze moet worden doorgespoeld met een half glas water.

De patiënten kunnen ook op de capsule zuigen en de bolletjes inslikken met een half glas water. De maagsapresistente bolletjes mogen niet worden gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazolderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Net zoals andere protonpompremmers (PPI’s) mag omeprazol niet tegelijk met nelfinavir worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van alarmsymptomen (bv. significante, onopzettelijke vermagering, herhaald braken, dysfagie, hematemesis of melena) en als er een maagulcus wordt vermoed of aanwezig is, moet kanker worden uitgesloten, omdat de behandeling de symptomen kan verlichten en de diagnose kan uitstellen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompremmers wordt niet aanbevolen (zie

rubriek 4.5). Als de combinatie van atazanavir en een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt een nauwgezette klinische controle (bv. virusbelasting) aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; de dosering van omeprazol mag niet hoger zijn dan 20 mg.

Zoals alle zuursecretieremmers kan omeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Bij een langetermijnbehandeling moet daar rekening mee worden gehouden bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren van een geringere vitamine B12-absorptie.

Omeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of beëindigen van een behandeling met omeprazol moet rekening worden gehouden met het potentieel voor interacties met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via CYP2C19. Er wordt een interactie waargenomen tussen clopidogrel en omeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van die interactie is onduidelijk. Veiligheidshalve moet concomitant gebruik van omeprazol en clopidogrel worden ontraden.

Ernstige hypomagnesiëmie werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met PPI's zoals omeprazol gedurende minstens drie maanden en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Er kunnen ernstige verschijnselen van hypomagnesiëmie optreden zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire ritmestoornissen, maar het begin ervan kan sluipend zijn en ze kunnen over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na toediening van magnesium en stopzetting van de PPI.
Bij patiënten die naar verwachting een langdurige behandeling zullen krijgen of die PPI's innemen samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie veroorzaken (zoals diuretica), moeten gezondheidswerkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voor de start van de behandeling met de PPI en periodiek tijdens de behandeling.

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's) waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden respectievelijk zeer zelden en zelden gemeld in combinatie met de behandeling met omeprazol.

Protonpompremmers, vooral bij gebruik in hoge dosering en gedurende lange tijd (> 1 jaar), kunnen het risico op heup-, pols- en wervelfractuur licht verhogen, overwegend bij ouderen of in geval van andere bekende risicofactoren. In observationele studies werd aangetoond dat protonpompremmers het totale risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Die toename zou gedeeltelijk te wijten kunnen zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die een risico lopen op osteoporose, moeten worden verzorgd conform de huidige klinische richtlijnen en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

Nierfunctie verminderd
Acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die omeprazol gebruiken en kan op elk moment tijdens de behandeling met omeprazol optreden (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierfalen.

Bij vermoedelijke TIN dient de behandeling met omeprazol te worden stopgezet en dient onmiddellijk een passende behandeling te worden ingesteld.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)
Protonpompremmers worden in verband gebracht met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral op gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp inroepen en moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg overwegen de behandeling met Omeprazol Sandoz stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtests
Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Omeprazol Sandoz ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Pediatrische patiënten
Sommige kinderen met een chronische ziekte vergen een langetermijnbehandeling hoewel dat niet wordt aanbevolen.

De behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

Zoals met elke langetermijnbehandeling, vooral bij een behandeling langer dan 1 jaar, moeten de patiënten regelmatig worden gevolgd.

Omeprazol Sandoz bevat sucrose en natrium
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde maagsapresistente capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

Werkzame stoffen waarvan de absorptie afhankelijk is van de pH
De verminderde maagaciditeit tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van werkzame stoffen waarvan de absorptie afhangt van de pH in de maag, verhogen of verlagen.

Nelfinavir, atazanavir
De plasmaconcentraties van nelfinavir en atazanavir dalen bij gelijktijdige toediening van omeprazol.

Concomitante toediening van omeprazol en nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal per dag) verlaagde de gemiddelde blootstelling aan nelfinavir met ongeveer 40% en de gemiddelde blootstelling aan de farmacologisch actieve metaboliet M8 daalde met ongeveer 75-90%. Bij de interactie zou ook de remming van CYP2C19 kunnen meespelen.

Concomitante toediening van omeprazol en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Concomitante toediening van omeprazol (40 mg eenmaal per dag) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een daling van de blootstelling aan atazanavir met 75%. Verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg compenseerde het effect van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir niet. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal per dag) en atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een daling van de blootstelling aan atazanavir met ongeveer 30% in vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal per dag.

Digoxine
Concomitante behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde proefpersonen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10%. Zelden werd digoxinetoxiciteit gerapporteerd. Voorzichtigheid is evenwel geboden als omeprazol in een hoge dosering wordt

toegediend aan oudere patiënten. Dan moet worden gezorgd voor een striktere therapeutische controle van digoxine.

Clopidogrel
De resultaten van studies met gezonde proefpersonen hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg onderhoudsdosis) en omeprazol (80 mg per dag, oraal) resulterend in een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel van gemiddeld 46% en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP-geïnduceerde) plaatjesaggregatie van gemiddeld 16%. Observationele en klinische studies rapporteerden inconsistente resultaten ten aanzien van de klinische implicaties van een PK/PD-interactie van omeprazol in de zin van ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd (zie rubriek 4.4).

Andere werkzame stoffen
De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol vermindert significant en de klinische doeltreffendheid kan dus afnemen. Concomitant gebruik bij behandeling met posaconazol en erlotinib moet worden vermeden.

<u>Werkzame stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19</u>
Omeprazol is een matige remmer van CYP2C19, het belangrijkste omeprazolmetaboliserende enzym. Het metabolisme van concomitante werkzame stoffen die ook worden gemetaboliseerd door CYP2C19, kan dan ook afnemen, waardoor de systemische blootstelling aan die stoffen toeneemt. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

Cilostazol
In een cross-overstudie werd omeprazol in een dosering van 40 mg toegediend aan gezonde proefpersonen. De C_{max} van cilostazol steeg met 18% en de AUC met 26%; de C_{max} en de AUC van een van zijn werkzame metabolieten stegen met respectievelijk 29% en 69%.

Fenytoïne
Controle van de plasmaconcentratie van fenytoïne wordt aanbevolen de eerste twee weken na het starten van een behandeling met omeprazol en als de dosering van fenytoïne wordt aangepast. Bij het beëindigen van de behandeling met omeprazol zijn controle en een verdere aanpassing van de dosering vereist.

<u>Onbekend mechanisme</u>

Saquinavir
Concomitante toediening van omeprazol en saquinavir/ritonavir resulteerde in een stijging van de plasmaconcentraties van saquinavir met ongeveer 70%, met een goede tolerantie bij hiv-patiënten.

Tacrolimus
Concomitante toediening van omeprazol verhoogt de serumspiegels van tacrolimus. Een sterkere controle van de concentraties van tacrolimus en van de nierfunctie (creatinineklaring) is vereist en indien nodig moet de dosis van tacrolimus worden aangepast.

Methotrexaat
Wanneer samen gegeven met protonpompremmers, stijgen de methotrexaatspiegels bij sommige patiënten. Bij toediening van methotrexaat in hoge dosering moet misschien een tijdelijke stopzetting van omeprazol worden overwogen.

Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

Remmers van CYP2C19 en/of CYP3A4
Aangezien omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4, kunnen werkzame stoffen die CYP2C19 of CYP3A4 remmen (zoals claritromycine en voriconazol), leiden tot verhoogde serumspiegels van omeprazol door een vermindering van het metabolisme van omeprazol. Concomitante toediening van voriconazol resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Hoge doseringen van omeprazol werden goed verdragen en daarom is een aanpassing van de dosering van omeprazol doorgaans niet vereist. Een aanpassing van de dosering moet echter worden overwogen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en als een langetermijnbehandeling geïndiceerd is.

Inductoren van CYP2C19 en/of CYP3A4
Werkzame stoffen die CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en sint-janskruid), kunnen leiden tot verminderde serumspiegels van omeprazol door het metabolisme van omeprazol te verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Resultaten van drie prospectieve epidemiologische studies (meer dan 1000 blootgestelde zwangerschappen) wijzen niet op nadelige bijwerkingen van omeprazol op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Omeprazol mag tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding
Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar zal waarschijnlijk geen invloed hebben op het kind bij gebruik van therapeutische doseringen.

Vruchtbaarheid
Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door middel van orale toediening, duiden niet op gevolgen voor wat betreft de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omeprazol Sandoz zal waarschijnlijk geen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken. Bijwerkingen zoals duizeligheid en gezichtsstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Als dat het geval is, mogen de patiënten niet rijden en geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De frequentste bijwerkingen (1-10% van de patiënten) zijn hoofdpijn, buikpijn, constipatie, diarree, flatulentie en nausea/braken.

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's) waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) werden gemeld in combinatie met de behandeling met omeprazol (zie rubriek 4.4).

Getabuleerde lijst van bijwerkingen
De volgende bijwerkingen werden vastgesteld of vermoed in het programma van klinische studies met omeprazol en na het in de handel brengen. Geen enkele was dosisgebonden. De onderstaande bijwerkingen worden geklasseerd volgens de frequentie en de systeemorgaanklasse (SOC). De frequentiecategorieën worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak (≥ 1/10), Vaak

(≥ 1/100, < 1/10), Soms (≥ 1/1.000, < 1/100), Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Zeer zelden (< 1/10.000), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SOC/frequentie	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Leukopenie, trombopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties, bv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	Hyponatriëmie
niet bekend:	Hypomagnesiëmie. Ernstige hypomagnesiëmie kan resulteren in hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Agitatie, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, somnolentie
Zelden:	Smaakstoornissen
Oogaandoeningen	
Zelden:	Wazig zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maag-darmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, flatulentie, nausea/braken, fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candidiasis
Niet bekend:	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een vooraf bestaande leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Dermatitis, pruritus, rash, urticaria
Zelden:	Alopecia, fotosensibilisatie, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Zeer zelden:	Erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms:	Heup-, pols- of wervelfractuur (zie rubriek 4.4)
Zelden:	Gewrichtspijn, spierpijn
Zeer zelden:	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Malaise, perifeer oedeem
Zelden:	Versterkte transpiratie

Pediatrische patiënten
De veiligheid van omeprazol werd onderzocht bij in het totaal 310 kinderen van 0 tot 16 jaar met een aan zuur gerelateerde ziekte. Er zijn beperkte langetermijngegevens over de veiligheid afkomstig van 46 kinderen die tijdens een klinische studie een onderhoudstherapie met omeprazol hebben gekregen wegens ernstige erosieve oesofagitis gedurende hoogstens 749 dagen. Het profiel van bijwerkingen was over het algemeen hetzelfde als bij volwassenen, zowel bij een korte- als bij een langetermijnbehandeling. Er zijn geen langetermijngegevens over de effecten van behandeling met omeprazol op de puberteit en de groei.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is beperkte informatie over de effecten van overdosering van omeprazol bij de mens. In de literatuur werden doses tot 560 mg beschreven en er zijn occasionele gevallen gerapporteerd van een eenmalige orale dosis tot 2400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis). Nausea, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn werden gerapporteerd. Ook werden in enkele gevallen apathie, depressie en verwardheid beschreven.

De beschreven symptomen waren van voorbijgaande aard en er werd geen ernstige uitkomst gerapporteerd. De eliminatiesnelheid veranderde niet (eersteordekinetiek) bij gebruik van hogere doses. Indien nodig, wordt een symptomatische behandeling gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor zuurgerelateerde afwijkingen, geneesmiddelen voor ulcus pepticum en voor gastro-oesofageale refluxziekte (GORD), protonpompremmers, ATC-code: A02BC01

Werkingsmechanisme
Omeprazol, een racemisch mengsel van twee enantiomeren, vermindert de maagzuursecretie via een zeer gericht werkingsmechanisme. Omeprazol remt specifiek de zuurpomp in de pariëtale cel. Het werkt snel en geeft controle door een reversibele remming van de maagzuursecretie bij toediening eenmaal per dag.

Omeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet in de actieve vorm in het zeer zure midden van de intracellulaire canaliculi in de pariëtale cel, waar het het H^+ K^+-ATPase-enzym, de zuurpomp, remt. Dat effect op de laatste stap van de maagzuurproductie is dosisafhankelijk en resulteert in een zeer doeltreffende remming van de basale en de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulus.

Farmacodynamische effecten
Alle waargenomen farmacodynamische effecten kunnen worden verklaard door het effect van omeprazol op de zuursecretie.

Effect op de maagzuursecretie
Orale toediening van omeprazol eenmaal per dag geeft een snelle en doeltreffende remming van de maagzuursecretie overdag en 's nachts. Het maximumeffect wordt bereikt binnen 4 dagen behandeling. Met omeprazol 20 mg vermindert de intragastrische aciditeit over 24 uur met gemiddeld minstens 80% bij patiënten met een duodenumulcus. De gemiddelde daling van de maximale zuurproductie na stimulering met pentagastrine bedraagt ongeveer 70% 24 uur na toediening.

Orale toediening van omeprazol 20 mg houdt de pH in de maag ≥ 3 gedurende gemiddeld 17 uur op de 24 bij patiënten met een duodenumulcus.

Als gevolg van de verminderde zuursecretie en intragastrische aciditeit leidt omeprazol tot een dosisafhankelijke daling/normalisering van de blootstelling van de slokdarm aan zuur bij patiënten met een GERD. De remming van de zuursecretie is gerelateerd aan de oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie van omeprazol in functie van de tijd (AUC) en niet aan de eigenlijke plasmaconcentratie op een gegeven tijdstip.

Er werd geen tachyfylaxie waargenomen tijdens behandeling met omeprazol.

Effect op *H. pylori*
H. pylori veroorzaakt peptisch-ulcusziekte zoals duodenum- en maagulcus. *H. pylori* is een belangrijke factor bij de ontwikkeling van gastritis. *H. pylori* en maagzuur zijn samen belangrijke factoren bij de ontwikkeling van peptisch-ulcusziekte. *H. pylori* is een belangrijke factor bij de ontwikkeling van atrofische gastritis. Die laatste verhoogt het risico op ontwikkeling van maagkanker.

Uitroeiing van *H. pylori* met omeprazol en antimicrobiële middelen resulteert in een hoog percentage genezing en remissie op lange termijn van peptische ulcera.

Een bitherapie blijkt minder doeltreffend te zijn dan een tritherapie. Een bitherapie kan evenwel worden overwogen als een van de producten van de tritherapie niet kan worden gebruikt wegens overgevoeligheid.

Andere effecten die te maken hebben met zuurremming
Tijdens een langetermijnbehandeling zijn maagkliercysten gerapporteerd met een iets hogere frequentie. Die veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van de uitgesproken remming van de zuursecretie, zijn goedaardig en blijken reversibel te zijn.

Een verminderde maagaciditeit ongeacht de oorzaak, bv. gebruik van protonpompremmers, verhoogt de aantallen van de bacteriën die normaliter aanwezig zijn in het maag-darmkanaal, in de maag. Een behandeling met zuurremmende geneesmiddelen kan leiden tot een licht verhoogd risico op maag-darminfecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.
Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

Bij enkele patiënten (zowel kinderen als volwassenen) op langetermijnbehandeling met omeprazol is een toename van het aantal ECL-cellen gezien, wat mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

<u>Pediatrische patiënten</u>
In een niet-gecontroleerde studie bij kinderen (1 tot 16 jaar oud) met ernstige refluxoesofagitis

verbeterde omeprazol in een dosering van 0,7 tot 1,4 mg/kg de oesofagitis in 90% van de gevallen en verminderden de refluxsymptomen significant. In een enkelblinde studie werden kinderen van 0-24 maanden met een klinisch gediagnosticeerde gastro-oesofageale refluxziekte behandeld met 0,5, 1,0 of 1,5 mg omeprazol/kg. De frequentie van braken/oprispingen daalde met 50% na 8 weken behandeling ongeacht de dosering.

Eradicatie van *H. pylori* bij kinderen
In een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie (Héliotstudie) werd geconcludeerd dat omeprazol in combinatie met twee antibiotica (amoxicilline en claritromycine), veilig en doeltreffend was bij de behandeling van *H. pylori*-infectie bij kinderen van 4 jaar en ouder met gastritis: eradicatie van *H. pylori*: 74,2% (23/31 patiënten) met omeprazol + amoxicilline + claritromycine versus 9,4% (3/32 patiënten) met amoxicilline + claritromycine. Er waren evenwel geen aanwijzingen van gunstige klinische effecten op de symptomen van dyspepsie. Er is geen informatie over kinderen jonger dan 4 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Omeprazol en magnesiumomeprazol zijn zuurlabiel en worden daarom per os toegediend in de vorm van maagsapresistente korrels in capsules of tabletten. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentraties worden ongeveer 1-2 uur na toediening bereikt. De absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm en is gewoonlijk voltooid binnen 3-6 uur. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) van één enkele orale dosis van omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaalde toediening eenmaal per dag stijgt de biologische beschikbaarheid tot ongeveer 60%.

Distributie
Het ogenschijnlijke distributievolume bij gezonde proefpersonen is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol bindt zich voor 97% aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie
Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Zijn metabolisme hangt grotendeels af van het polymorf tot expressie komende CYP2C19, dat instaat voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma. De rest wordt gemetaboliseerd door een andere specifieke isovorm, CYP3A4, die leidt tot de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol voor CYP2C19 is er kans op competitieve remming en metabole medicamenteuze interacties met andere substraten voor CYP2C19. Gezien de lage affiniteit voor CYP3A4 is er geen kans dat omeprazol het metabolisme van andere CYP3A4-substraten remt. Bovendien heeft omeprazol geen remmend effect op de belangrijkste CYP-enzymen.

Ongeveer 3% van de blanke bevolking en 15-20% van de Aziatische volkeren hebben geen functioneel CYP2C19-enzym en worden zwakke metaboliseerders genoemd. Bij dergelijke mensen wordt het metabolisme van omeprazol waarschijnlijk vooral gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde toediening van omeprazol 20 mg eenmaal per dag was de gemiddelde AUC 5- tot 10-maal hoger bij zwakke metaboliseerders dan bij mensen met een functioneel CYP2C19-enzym (sterke metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren ook 3- tot 5-maal hoger. Die bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van omeprazol.

Eliminatie
De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is gewoonlijk korter dan één uur, zowel na eenmalige als na herhaalde orale toediening eenmaal per dag. Omeprazol wordt volledig uit het plasma geëlimineerd tussen de doses zonder tendens tot accumulatie bij toediening eenmaal per dag. Bijna 80% van een orale dosis van omeprazol wordt als metabolieten in de urine uitgescheiden en de rest in de feces, hoofdzakelijk via galsecretie.

Lineariteit/non-lineariteit
De AUC van omeprazol stijgt bij herhaalde toediening. Die stijging is dosisafhankelijk en resulteert in een niet-lineaire relatie tussen de dosering en de AUC na herhaalde toediening. Die tijds- en dosisafhankelijkheid is toe te schrijven aan een vermindering van het eerstepassagemetabolisme en de systemische klaring waarschijnlijk veroorzaakt door remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of zijn metabolieten (bv. het sulfon).
Er werd geen metaboliet gevonden die enig effect heeft op de maagzuursecretie.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie
Het metabolisme van omeprazol bij patiënten met leverdisfunctie is verstoord, waardoor de AUC toeneemt. Omeprazol vertoont geen tendens tot accumulatie bij toediening eenmaal per dag.

Nierinsufficiëntie
De farmacokinetiek van omeprazol, met inbegrip van de systemische biologische beschikbaarheid en de eliminatiesnelheid, veranderen niet bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen
De snelheid van het metabolisme vertraagt wat bij oudere patiënten (75-79 jaar oud).

Pediatrische patiënten
Bij behandeling met de aanbevolen doseringen bij kinderen vanaf 1 jaar werden soortgelijke plasmaconcentraties verkregen als bij volwassenen. Bij kinderen jonger dan 6 maanden is de klaring van omeprazol laag als gevolg van een lage capaciteit om omeprazol te metaboliseren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hyperplasie van de ECL-cellen van de maag en carcinoïden werden waargenomen in levenslange studies bij ratten die werden behandeld met omeprazol. Die veranderingen zijn het gevolg van de aanhoudende hypergastrinemie secundair aan de zuurremming. Soortgelijke bevindingen werden gedaan na behandeling met H_2-receptorantagonisten en protonpompremmers en na een partiële fundectomie. Die veranderingen zijn dus geen direct effect van een of andere individuele werkzame stof.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:
Suikerbolletjes (bevatten sucrose en maïszetmeel)
Hypromellose
Natriumlaurylsulfaat
Povidon K25
Talk
Magnesiumoxide zwaar
Metacrylzuur-ethylachrylaat copolymeer 1:1 (dispersie 30%)
Triëthylcitraat

Capsulewand:
Gelatine
Titaandioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)
Kan ook bevatten: zwart ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Voor HDPE-fles:
Houdbaarheid na eerste opening: 100 dagen.
Bewaren beneden 25°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor blisterverpakking:
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor HDPE-fles:
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.
Voor bewaaromstandigheden na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/Al-blisterverpakking of PVC/PE/PVDC-Alu-blisterverpakking of PVC/PVDC-Alu-blisterverpakking in doosjes van 7, 14, 15, 28, 30, 56, 56x1 en 98 harde maagsapresistente capsules.

Witte HDPE flessen met bijgesloten droogmiddel (silicagel) met PP-schroefdop: doosjes met 1 fles van 7, 14, 15, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100 en 168 harde maagsapresistente capsules of doosjes met 2 flessen van 28, 49, 50 en 168 harde maagsapresistente capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Omeprazol Sandoz 10 mg harde maagsapresistente capsules: BE297272 (Al/Al blisterverpakking)
Omeprazol Sandoz 10 mg harde maagsapresistente capsules: BE666628 (PVC/PE/PVDC-Alu of PVC/PVDC-Alu blisterverpakking)
Omeprazol Sandoz 10 mg harde maagsapresistente capsules: BE297281 (HDPE fles)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 juli 2007
Datum van laatste verlenging: 11 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 06/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026