1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SEDACID® 10 mg maagsapresistente tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 10 mg omeprazol.
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 104,5 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.
Ovaal, roodbruin tablet (lengte 9.8 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sedacid maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor:

Volwassenen
- Behandeling van ulcus duodeni
- Preventie van recidieven van ulcus duodeni
- Behandeling van maagzweren
- Preventie van recidieven van maagzweren
- In combinatie met geschikte antibiotica, eradicatie van Helicobacter pylori (H. pylori) bij ulcus pepticum
- Behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's
- Preventie bij risicopatiënten van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's
- Behandeling van refluxoesofagitis
- Onderhoudsbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis
- Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte
- Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom

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

Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar
- In combinatie met antibiotica, voor de behandeling van ulcus duodeni die zijn veroorzaakt door H. pylori.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering voor volwassenen

Behandeling van ulcus duodeni
De aanbevolen dosis voor patiënten met een actieve zweer in de twaalfvingerige darm is eenmaal daags 20 mg Sedacid. De meeste patiënten genezen binnen twee weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daarop volgende behandelingsperiode van twee weken. Voor patiënten met een hardnekkige zweer in de twaalfvingerige darm wordt eenmaal daags 40 mg Sedacid aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen vier weken.

Preventie van recidieven van ulcus duodeni
Voor de preventie van recidieven van een zweer in de twaalfvingerige darm bij patiënten die niet geïnfecteerd zijn met *H. pylori* of indien eradicatie van *H. pylori* niet mogelijk is, wordt eenmaal daags 20 mg Sedacid aanbevolen. Voor sommige patiënten kan een dagelijkse dosis van 10 mg voldoende zijn. Indien de behandeling niet aanslaat, kan de dosis worden verhoogd naar 40 mg.

Behandeling van maagzweren
De aanbevolen dosis is eenmaal daags 20 mg Sedacid. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daarop volgende behandelingsperiode van vier weken. Voor patiënten met een hardnekkige maagzweer wordt eenmaal daags 40 mg Sedacid aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen acht weken.

Preventie van recidieven van maagzweren
Voor de preventie van recidieven van een hardnekkige maagzweer wordt eenmaal daags 20 mg Sedacid aanbevolen. Deze dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags 40 mg Sedacid.

Eradicatie van H. pylori bij ulcus pepticum
Voor de eradicatie van *H. pylori* moet bij de keuze van antibiotica rekening worden gehouden met de mate waarin de individuele patiënt deze geneesmiddelen verdraagt. Daarnaast moeten de nationale, regionale en lokale resistentiepatronen en behandelingsrichtlijnen in acht worden genomen.

- Sedacid 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg (elk twee maal daags gedurende een week), of
- Sedacid 20 mg + clarithromycine 250 mg (of 500 mg) + metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), elk twee maal daags gedurende een week, of
- eenmaal daags Sedacid 20 mg, 2 tabletten, in combinatie met amoxicilline 500 mg en metronidazol 400 mg, (of 500 mg of tinidazol 500 mg), beide drie maal daags, gedurende een week.

Voor alle behandelingen geldt dat de behandeling na voltooiing mag worden herhaald als de patiënt nog steeds *H. pylori*-positief is.

Behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's
Voor de behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's wordt eenmaal daags 20 mg Sedacid aanbevolen. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daarop volgende behandelingsperiode van vier weken.

Preventie bij risicopatiënten van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's
Voor de preventie van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's bij risicopatiënten (leeftijd >60, voorgeschiedenis van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm, voorgeschiedenis van bloedingen in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal) wordt eenmaal daags 20 mg Sedacid aanbevolen.

Behandeling van refluxoesofagitis
De aanbevolen dosis is eenmaal daags 20 mg Sedacid. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daarop volgende behandelingsperiode van vier weken.
Voor patiënten met ernstige oesofagitis wordt eenmaal daags 40 mg Sedacid aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen acht weken.

Onderhoudsbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis
Voor de langetermijnbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis wordt eenmaal daags 10 mg Sedacid aanbevolen. Deze dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags 20-40 mg Sedacid.

Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte
De aanbevolen dosis is dagelijks 20 mg Sedacid. Het is mogelijk dat patiënten al goed reageren op 10 mg per dag. Daarom moet de dosering per patiënt worden bepaald. Als de symptomen nog niet zijn verdwenen na een behandeling met dagelijks 20 mg Sedacid gedurende vier weken moet de patiënt nader worden onderzocht.

Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom
Voor patiënten met het Zollinger-Ellison syndroom moet de dosering per persoon worden bepaald en moet de behandeling worden voortgezet zolang dit klinisch noodzakelijk is. De aanbevolen dosis is in eerste instantie dagelijks 60 mg Sedacid. Bij alle patiënten met een ernstige aandoening en die onvoldoende reageerden op andere behandelingen konden de symptomen doeltreffend onder controle worden gebracht met dagelijkse doseringen van 20-120 mg Sedacid, en bij meer dan 90% van deze patiënten konden hiermee de symptomen onder controle worden gehouden. Bij een dosering van meer dan 80 mg Sedacid per dag moet deze worden verdeeld over tweemaal per dat te geven doses.

<u>Dosering voor kinderen</u>

<u>Kinderen ouder dan 1 jaar en ≥ 10 kg</u>
Behandeling van refluxoesofagitis

Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte
De aanbevolen dosering is als volgt:

Leeftijd	Gewicht	Dosering
≥ 1 jaar oud	10-20 kg	Eenmaal daags 10 mg. De dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags 20 mg.
≥ 2 jaar oud	> 20 kg	Eenmaal daags 20 mg. De dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags 40 mg.

Refluxoesofagitis: de behandelingsduur bedraagt 4-8 weken.

Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte: de behandelingsduur bedraagt 2-4 weken. Als de symptomen na een behandelingsperiode van 2-4 weken nog niet zijn verdwenen, dan moet de patiënt nader worden onderzocht.

Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar
Behandeling van een zweer in de twaalfvingerige darm veroorzaakt door H. pylori
Bij de keuze van een geschikte combinatiebehandeling moet rekening worden gehouden met de officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële resistentie, behandelingsduur (over het algemeen 7 dagen, maar soms 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

De behandeling moet onder toezicht van een specialist staan.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Gewicht	Dosering
15-30 kg	Combinatie met twee antibiotica: Sedacid 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg lichaamsgewicht en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, alle drie gelijktijdig twee maal daags toegediend gedurende een week.
31-40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Sedacid 20 mg, amoxicilline 750 mg en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, alle drie twee maal daags toegediend gedurende een week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Sedacid 20 mg, amoxicilline 1 g en clarithromycine 500 mg, alle drie twee maal daags toegediend gedurende een week.

Speciale patiëntengroepen
Verminderde nierfunctie
Voor patiënten met een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie
Voor patiënten met een verminderde leverfunctie is een dagelijkse dosis van 10-20 mg mogelijk voldoende (zie rubriek 5.2).

Ouderen (> 65 jaar oud)
Voor ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening
Aanbevolen wordt om Sedacid tabletten ´s ochtends in te nemen en in zijn geheel door te slikken met een half glas water. Niet op de tabletten kauwen en de tabletten niet verpulveren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Net als andere protonpompremmers mag omeprazol niet in combinatie met nelfinavir worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van alarmerende verschijnselen (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk overgeven, dysfagie, braken van bloed of zwarte ontlasting) en bij een (vermoedelijke) maagzweer,

moet een maligne aandoening worden uitgesloten aangezien de behandeling de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

De gelijktijdige toediening van atazanavir en een protonpompremmer wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie atazanavir en een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, dan is een strikte klinische controle (bijv. viral load) aan te bevelen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; een maximum dosis van 20 mg omeprazol mag niet overschreden worden.

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan omeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) door hypo- of achloorhydrie verminderen. Dit moet worden meegewogen bij chronische behandeling van patiënten met verminderde reserves vitamine B12 of risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie.

Omeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of stoppen met de behandeling met omeprazol moet rekening worden gehouden met potentiële interacties met geneesmiddelen die via CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Er is een interactie waargenomen tussen clopidogrel en omeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Voor sommige chronisch zieke kinderen kan een langetermijnbehandeling nodig zijn, hoewel dit niet wordt aanbevolen.

Sedacid bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Zoals in alle langetermijn behandelingen, vooral bij een behandelingsduur van meer dan 1 jaar, moeten de patiënten regelmatig gecontroleerd worden.

Protonpompremmers kunnen, voornamelijk wanneer ze gebruikt worden in hoge dosissen en over een langere periode (> 1 jaar), het risico op breuken van de heup, pols en wervelkolom licht verhogen. Dit gebeurt voornamelijk bij ouderen of in de aanwezigheid van gekende risicofactoren. Observationele studies geven aan dat protonpompremmers het globale risico op breuken met 10-40% zouden kunnen verhogen. Patiënten met het risico op osteoporose zouden gepaste zorgen volgens de huidige klinische richtlijnen en voldoende inname van vitamine D en calcium moeten krijgen.

Hypomagnesiëmie
Ernstige hypomagnesiëmie is voorgevallen bij patiënten die minimum 3 maanden en in de meeste gevallen 1 jaar behandeld werden met protonpompremmers zoals Omeprazol. Ernstige uitingen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, spierkrampen, delirium, convulsies, duizeligheid, ventriculaire arritmie kunnen voorkomen, maar kunnen onopgemerkt beginnen en over het hoofd gezien worden. Bij de meeste patiënten met hypomagnesiëmie verbetert hun toestand na stopzetting van de behandeling met protonpompremmers en magnesium vervanging.

Bij patiënten waarbij een langdurige behandeling verwacht wordt, of patiënten die protonpompremmers innemen samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bv. Diuretica), zou de behandelende arts het meten van magnesium waardes zowel voor aanvang van de behandeling met protonpompremmers als regelmatig tijdens de behandeling in overweging moeten nemen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)
Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Sedacid 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 Sedacid 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.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

Werkzame stoffen met pH afhankelijke absorptie
Vanwege de verminderde hoeveelheid zuur in de maag door behandeling met omeprazol, kan de absorptie van geneesmiddelen waarbij de absorptie afhankelijk is van de pH in de maag toe- of afnemen.

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

De gelijktijdige toediening van omeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg éénmaal daags) vermindert de gemiddelde nelvinavir blootstelling met ca. 40% en de gemiddelde blootstelling aan de farmacologisch-actieve metaboliet M8 was met ca. 75-90% gedaald. De interactie kan eveneens gepaard gaan met een remming van CYP2C19.

De gelijktijdige toediening van omeprazol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg éénmaal daags) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van de blootstelling aan atazanavir van 75%. Verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg woog niet op tegen het effect van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg éénmaal daags) en atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van de blootstelling aan atazanavir van ongeveer 30%, in vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg éénmaal daags.

Digoxine
Bij gelijktijdige behandeling van gezonde personen met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine

steeg de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10%. Zelden werd toxiciteit met digoxine gerapporteerd. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer omeprazol in hoge doseringen aan bejaarde patiënten toegediend wordt. Therapeutische controle van digoxine moet dan versterkt worden.

Clopidogrel
In een crossover klinische studie werden clopidogrel alleen (300 mg loading dose, gevolgd door 75 mg/dag) en clopidogrel met omeprazol (80 mg tegelijk met clopidogrel) gedurende 5 dagen toegediend. De blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel was afgenomen met 46% (dag 1) en 42% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Gemiddelde remming van plaatjesaggregatie (IPA) was verminderd met 47% (24 uur) en 30% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend.

Een andere studie liet zien dat door toediening van clopidogrel en omeprazol op verschillende tijdstippen de interactie, die waarschijnlijk wordt gedreven door het remmende effect van omeprazol op CYP2C19, niet kon worden voorkomen. Rapportages van observationele en klinische studies zijn inconsistent wat betreft de klinische implicaties van deze FK/FD interactie op ernstige cardiovasculaire events.

Andere werkzame stoffen
De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol is significant verminderd en de klinische werkzaamheid kan dus verstoord zijn. Gelijktijdig gebruik met posaconazol en erlotinib moet vermeden worden.

Werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Omeprazol is een matige remmer van CYP2C19, het belangrijkste enzym dat omeprazol metaboliseert. Hierdoor worden andere gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die ook door CYP2C19 worden afgebroken, mogelijk minder goed gemetaboliseerd hetgeen kan leiden tot een hogere blootstelling aan deze stoffen. Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

Cilostazol
Omeprazol, toegediend in een cross-over studie in doses van 40 mg aan gezonde vrijwilligers, veroorzaakte een stijging van de Cmax en AUC van cilostazol van respectievelijk 18% en 26%, en een stijging van de Cmax en AUC van één van zijn werkzame metabolieten van respectievelijk 29% en 69%.

Fenytoïne
Aanbevolen wordt om gedurende de eerste twee weken van de behandeling met omeprazol de fenytoïneconcentratie in het bloed te controleren en, indien de fenytoïnedosering wordt aangepast, om na afloop van de behandeling met omeprazol de fenytoïneconcentratie opnieuw te controleren en de dosis opnieuw aan te passen.

Onbekend mechanisme

Saquinavir
De gelijktijdige toediening van omeprazol met saquinavir/ritonavir resulteerde in verhoogde plasmawaarden tot ongeveer 70% voor saquinavir, geassocieerd met een goede verdraagbaarheid bij patiënten geïnfecteerd met HIV.

Tacrolimus
Er is een stijging van de concentratie tacrolimus in het serum gerapporteerd bij gelijktijdige toediening

met omeprazol. Een versterkte controle van de concentraties van tacrolimus, alsmede van de nierfunctie (creatinine klaring) moet uitgevoerd worden, en indien nodig een dosisaanpassing van tacrolimus.

Methotrexaat
Bij gelijktijdig gebruik met protonpompremmers is bij enkele patienten toename van methotrexaatspiegels gemeld. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan een tijdelijk staken van omeprazol overwogen worden.

Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

Remmers van CYP2C19 en/of CYP3A4
Omdat omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4 kunnen werkzame stoffen die CYP2C19 en CYP3A4 remmen (zoals clarithromycine en voriconazol) leiden tot een verhoging van de concentratie omeprazol in het serum omdat omeprazol minder snel wordt afgebroken. Gelijktijdige behandeling met voriconazol resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Omdat hoge doses omeprazol goed worden verdragen, is aanpassing van de omeprazoldosis over het algemeen niet vereist. Aanpassing van de dosis dient echter wel te worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en wanneer een langetermijnbehandeling is geïndiceerd.

Stoffen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren
Werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze CYP2C19, CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen leiden tot een daling van de concentratie omeprazol in het serum door versnelling van het metabolisme van omeprazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding
De resultaten van drie prospectieve epidemiologische onderzoeken (met meer dan 1.000 blootstellingen) duiden niet op bijwerkingen van omeprazol op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Omeprazol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.
Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft waarschijnlijk geen gevolgen voor de zuigeling bij gebruik van therapeutische doses.

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

Sedacid heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen als duizeligheid en visuele afwijkingen kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Patiënten bij wie dit voorkomt, dienen niet te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen (bij 1-10% van de patiënten) zijn hoofdpijn, buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid en misselijkheid/braken.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen of werden vermoed tijdens de klinische studies en na het in de handel brengen van omeprazol. Geen enkele bijwerking hield verband met de dosering. Onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en naar Systeem/orgaanklasse (SOC). De frequentieklassen zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <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, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reacties/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	Hyponatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie. Ernstige hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook met een hypokaliëmie geassocieerd worden (zie rubriek 4.4 : Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
Psychische stoornissen	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Rusteloosheid, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressief gedrag, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Verandering van smaak
Oogaandoeningen	
Zelden:	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candida-infecties, microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een bestaande leveraandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
Zelden:	Haaruitval, lichtgevoeligheid
Zeer zelden:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Breuken van de heup, pols en wervelkolom (zie sectie 4.4)
Zelden:	Artralgie, myalgie
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:	Verhoogde transpiratie

Pediatrische patiënten
De veiligheid van omeprazol is onderzocht bij 310 kinderen met een aan maagzuur gerelateerde aandoening in de leeftijd van 0 tot 16 jaar. Er zijn beperkte langetermijn veiligheidsgegevens over 46 kinderen die tijdens een klinisch onderzoek tot 749 dagen een onderhoudsbehandeling met omeprazol kregen voor ernstige erosieve oesofagitis. Het bijwerkingenprofiel was over het algemeen hetzelfde als bij volwassenen, zowel bij kortdurende als bij langdurige behandeling. Er zijn geen langetermijngegevens over de effecten van de 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 nationale meldsysteem zoals vermeld.

België
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 zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van overdoseringen met omeprazol bij mensen. In de literatuur zijn doses tot 560 mg beschreven en er is een aantal gevallen gerapporteerd van eenmalige doses tot 2400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis). Misselijkheid, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn zijn gerapporteerd. Ook apathie, depressie en verwardheid zijn in een aantal gevallen beschreven.

De beschreven symptomen in verband met een overdosis omeprazol waren van tijdelijke aard en er zijn geen ernstige gevolgen gerapporteerd. De eliminatiesnelheid bleef ongewijzigd (eerste orde kinetiek) bij verhoogde doses. De behandeling is indien nodig symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompremmers, ATC-code: A02BC01

Werkingsmechanisme
Omeprazol is een racemisch mengsel van twee enantiomeren dat de secretie van maagzuur vermindert via een zeer doelgericht werkingsmechanisme. Omeprazol is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Het heeft een snelle werking en zorgt voor beheersing van de klachten door de reversibele remming van maagzuursecretie met één dagelijkse dosis.

Omeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet in de actieve vorm in het zeer zure milieu van de intracellulaire canaliculi binnen de pariëtale cel, waar het het enzym H+ K+-ATPase, de zuurpomp, remt. Dit effect op de laatste stap van de maagzuurvorming is dosisafhankelijk

en zorgt voor een zeer effectieve remming van zowel de basale zuursecretie als de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulus.

Farmacodynamische effecten
Alle waargenomen farmacodynamische effecten kunnen worden verklaard aan de hand van het effect van omeprazol op de maagzuursecretie.

Effect op de maagzuursecretie
Een eenmalige dagelijkse orale dosis omeprazol zorgt voor een snelle en effectieve remming van maagzuursecretie, zowel overdag als 's nachts, waarbij het maximale effect binnen 4 dagen behandelen wordt bereikt. Met omeprazol 20 mg wordt bij patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm een gemiddelde afname van de intragastrische zuurgraad over 24 uur bereikt van ten minste 80%, waarbij de gemiddelde afname van de piekzuurproductie na stimulering met pentagastrine 24 uur na de toediening ongeveer 70% bedraagt.

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

Als gevolg van een verminderde maagzuursecretie en een verminderde zuurgraad in de maag reduceert/normaliseert omeprazol op dosisafhankelijke wijze de blootstelling aan zuur van de slokdarm van patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte. De remming van maagzuursecretie is gerelateerd aan de oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve (AUC) van omeprazol en niet aan de daadwerkelijke plasmaconcentratie op een bepaald moment.

Tijdens de behandeling met omeprazol is geen tachyfylaxie waargenomen.

Effect op H. pylori
H. pylori wordt in verband gebracht met ulcus pepticum, waaronder maagzweren en ulcus duodeni. *H. pylori* speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van gastritis. Samen met maagzuur speelt *H. pylori* een belangrijke rol bij de ontwikkeling van ulcus pepticum. *H. pylori* speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van atrofische gastritis hetgeen in verband wordt gebracht met een verhoogde kans op het ontwikkelen van maagkanker.

De eradicatie van *H. pylori* met omeprazol en antibacteriële middelen wordt in verband gebracht met hoge genezingspercentages en een langdurige remissie van ulcus pepticum.

Tweevoudige combinaties werden onderzocht en minder werkzaam bevonden dan drievoudige behandelingen. Zij kunnen echter in overweging genomen worden in geval overgevoeligheid voor een drievoudige combinatie uitsluit.

Andere effecten gerelateerd aan zuurremming
Tijdens langetermijnbehandeling is een enigszins verhoogde frequentie van maagkliercysten gerapporteerd. Deze veranderingen zijn een fysiologische consequentie van een geprononceerde remming van de maagzuursecretie, en zijn goedaardig en lijken reversibel.

Een verminderde zuurgraad in de maag leidt, ongeacht de oorzaak (waaronder protonpompremmers), tot een verhoging in de maag van het aantal bacteriën dat gewoonlijk in het spijsverteringskanaal aanwezig is. De behandeling met zuurremmende middelen kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

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.

Pediatrische patiënten Tijdens een niet-gecontroleerd onderzoek onder kinderen (tussen de 1 en 16 jaar) met ernstige refluxoesofagitis verbeterde omeprazol in doses van 0,7 tot 1,4 mg/kg in 90% van de gevallen de mate van oesofagitis en werden de reflux-symptomen aanzienlijk verminderd. Tijdens een enkelblind onderzoek onder kinderen tussen de 0-24 maanden met klinisch vastgestelde gastro-oesofageale refluxziekte werden de kinderen behandeld met 0,5, 1,0 of 1,5 mg omeprazol/kg. De frequentie van braken/oprispingen nam na acht weken behandeling met 50% af, ongeacht de dosis.

Eradicatie van H. pylori bij kinderen
Een gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (Héliot-studie) heeft uitgewezen dat omeprazol in combinatie met twee antibiotica (amoxicilline en clarithromycine) veilig en werkzaam is bij de behandeling van *H. pylori*-infectie bij kinderen van 4 jaar en ouder met gastritis: *H. pylori* eradicatiepercentage: 74,2% (23/31 patiënten) met omeprazol + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4% (3/32 patiënten) met amoxicilline + clarithromycine. Er was echter geen bewijs voor klinisch voordeel ten aanzien van dyspeptische symptomen. Dit onderzoek heeft geen gegevens opgeleverd voor kinderen jonger dan 4 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Omeprazol en omeprazolmagnesium zijn zuur-labiel en worden daarom oraal toegediend in de vorm van maagsapresistent granulaat in capsules of tabletten. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1-2 uur na toediening piekconcentraties in het plasma ontstaan. Absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm, en is over het algemeen volledig binnen 3-6 uur. Gelijktijdige inname van voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) na een enkelvoudige orale dosis omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaalde eenmaaldaagse toediening neemt de biologische beschikbaarheid toe tot ongeveer 60%.

Distributie
Het schijnbaar distributievolume bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol is voor 97% gebonden aan plasma-eiwit.

Biotransformatie
Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Het metabolisme van omeprazol is grotendeels afhankelijk van het polymorf tot expressie gebrachte CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma. Het resterende gedeelte is afhankelijk van een andere specifieke isoform, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol voor CYP2C19 is er potentieel voor competitieve remming en metabole geneesmiddelinteracties met andere substraten voor CYP2C19. Door de lage affiniteit met CYP3A4 heeft omeprazol echter geen potentieel voor het remmen van het metabolisme van andere CYP3A4substraten. Daarnaast heeft omeprazol geen remmende werking op de belangrijkste CYP-enzymen.

Ongeveer 3% van de blanke bevolking en 15-20% van de Aziatische bevolking heeft geen functionerend CYP2C19-enzym. Deze mensen worden slechte metaboliseerders genoemd. Bij dergelijke individuen wordt omeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Na herhaalde

eenmaaldaagse toediening van 20 mg omeprazol was de gemiddelde AUC bij slechte metaboliseerders 5 tot 10 keer hoger dan bij individuen met een functionerend CYP2C19-enzym (uitgebreide metaboliseerders). De gemiddelde piekconcentraties in het plasma waren ook hoger (3 tot 5 keer). Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van omeprazol.

Eliminatie
De plasma eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is over het algemeen korter dan een uur, zowel na enkelvoudige als herhaalde eenmaaldaagse orale toediening. Omeprazol wordt tussen twee doses door volledig uit het plasma geëlimineerd en heeft niet de neiging om te accumuleren bij eenmaaldaagse toediening. Bijna 80% van een orale dosis omeprazol wordt als metabolieten uitgescheiden via de urine. Het resterende gedeelte wordt uitgescheiden in de feces, voornamelijk via de gal.

De AUC van omeprazol neemt toe bij herhaalde toediening. Deze toename is afhankelijk van de dosis en resulteert in een niet-lineair dosis-AUC-verband na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid worden veroorzaakt door een afname van het first-pass metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk als gevolg van de remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of zijn metabolieten (bijv. het sulfon). Van geen enkele metaboliet zijn effecten op de secretie van maagzuur aangetoond.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie
Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt omeprazol minder goed gemetaboliseerd waardoor de AUC hoger is. Bij eenmaaldaagse toediening is geen neiging tot accumulatie van omeprazol geconstateerd.

Verminderde nierfunctie
De farmacokinetiek van omeprazol, waaronder de systemische biologische beschikbaarheid en de eliminatiesnelheid, is onveranderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen
Bij ouderen wordt omeprazol iets minder snel gemetaboliseerd (75-79 jaar oud).

Pediatrische patiënten
Tijdens de behandeling van kinderen van 1 jaar en ouder met de aanbevolen doses zijn vergelijkbare plasmaconcentraties als bij volwassenen gevonden. Bij kinderen jonger dan 6 maanden is de klaring van omeprazol traag vanwege een geringe capaciteit om omeprazol te metaboliseren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens levenslange onderzoeken met ratten die werden behandeld met omeprazol zijn gastrische ECL cel hyperplasie en ECL celcarcinoïden waargenomen. Deze veranderingen zijn het gevolg van aanhoudende hypergastrinemie als gevolg van zuurremming. Vergelijkbare bevindingen zijn gerapporteerd na de behandeling met H2-receptor-antagonisten, protonpompremmers en na gedeeltelijke fundectomie. Deze veranderingen zijn dus niet het gevolg van een rechtstreeks effect van specifieke werkzame stoffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

Ascorbylpalmitaat
Microkristallijn cellulose
Crospovidon type A
Lactose monohydraat
Magnesiumstearaat

Tablet pre-omhulling:
Povidon (K29/32)

Tablet omhulling:
Hypromelloseftalaat
Talk
Glyceroltriacetaat
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles: met een goed sluitende schroefdop van polypropyleen voorzien van een droogcapsule.

10 mg: 14, 28 of 56, 60 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel

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

BE253644

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2003
Datum van hernieuwing van de vergunning: 18 november 2011

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 12/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2025