

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ometremp 20 mg maagsapresistente capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 20 mg omeprazol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke capsule bevat ongeveer 37,60 – 43,01 mg sucrose en 0,76 mg (0,033 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard.

Ondoorzichtige, witte, harde gelatinecapsule (grootte nr. 3) gemerkt met “OM 20” die bolvormige korrels bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 *Therapeutische indicaties*

Ometremp -capsules zijn geïndiceerd voor de behandeling van refluxklachten (bv. brandend maagzuur, zuuroprising) bij volwassenen.

4.2 *Dosering en wijze van toediening*

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg, één keer daags gedurende 14 dagen.

Het kan noodzakelijk zijn de capsules 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om een verbetering van de klachten te bereiken.

De meerderheid van de patiënten bereikt binnen 7 dagen een complete verlichting van brandend maagzuur. Als er een volledig herstel van de symptomen is bereikt, moet de behandeling worden afgebroken.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten advies krijgen van een arts voordat ze Ometremp innemen (zie rubriek 5.2).

Oudere mensen (> 65 jaar oud)

Voor ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt de Ometremp-capsules 's morgens in te nemen, en ze in hun geheel met een half glas water door te slikken. De capsules mogen niet worden gekauwd of vermalen.

Voor patiënten met slikproblemen

Open de capsule en slik de inhoud met een half glas water door, of nadat de inhoud gemengd is met een iets zure vloeistof bv. vruchtensap of appelmoes, of niet-koolzuurhoudende water. De dispersie moet onmiddellijk (of binnen 30 minuten) worden ingenomen. De dispersie moet altijd net voordat deze wordt opgedronken, worden geroerd, en met een half glas water worden weggespoeld.

GEBRUIK GEEN melk of koolzuurhoudend water.

Als alternatief kunnen de patiënten de capsule leeghalen en de korrels met een half glas water doorslikken. De maagsapresistent ommantelde korrels mogen niet worden gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), gesubstitueerde benzimidazolen, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Omeprazol mag net als andere protonpompremmers (PPI's) niet tegelijkertijd met nelfinavir worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als er alarmverschijnselen aanwezig zijn (bv. een aanzienlijk onbedoeld gewichtsverlies, terugkerend braken, dysfagie, haematemesis of melena) en wanneer er een maagzweer wordt vermoed of aanwezig is, moet de kwaadaardigheid hier van worden uitgesloten, omdat de behandeling de klachten kan verlichten en de diagnose vertragen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt een nauwgezette klinische controle (bv. virusbelasting) aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; en 20 mg omeprazol mag niet worden overschreden.

Omeprazol is een CYP2C19-remmer. Als de behandeling met omeprazol wordt gestart of beëindigd, moet de mogelijkheid van interacties met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19 worden overwogen. Er is een wisselwerking waargenomen tussen clopidogrel en omeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze wisselwerking is onzeker. Als voorzorgsmaatregel moet het gelijktijdige gebruik van omeprazol en clopidogrel worden afgeraden.

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 Ometremp 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 Ometremp 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.

De behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een iets verhoogd risico op maagdarmsstelselinfecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Patiënten met langdurig terugkerende klachten van indigestie of brandend maagzuur moeten hun arts regelmatig raadplegen. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks een ‘zonder recept verkrijgbaar’ (OTC, niet-voorgeschreven) middel tegen indigestie of brandend maagzuur innemen, moeten hun apotheker of arts hiervan op de hoogte stellen.

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd een arts te raadplegen als:

- Zij eerder een maagzweer of een maagdarmoperatie hebben gehad
- Zij gedurende 4 of meer weken continu een symptomatische behandeling krijgen voor indigestie of brandend maagzuur
- Zij geelzucht of een ernstige leverziekte hebben.
- Zij ouder zijn dan 55 jaar en nieuwe of onlangs veranderde klachten hebben.

Patiënten mogen omeprazol niet als een preventieve medicatie innemen.

Hulpstoffen

Ometremp bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 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 actieve stoffen

Actieve stoffen met pH-afhankelijke absorptie

De verlaagde intragastrische zuurgraad tijdens de behandeling met omeprazol, kan de absorptie van werkzame stoffen met een van de maag-pH afhankelijke absorptie verhogen of verlagen.

Nelfinavir, atazanavir

De plasmaspiegels van nelfinavir en atazanavir zijn verlaagd bij gelijktijdige toediening met omeprazol.

Een gelijktijdige toediening van omeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg een keer per dag) verminderde de gemiddelde nelfinavir-blootstelling met ca. 40% en de gemiddelde blootstelling van de farmacologisch actieve metaboliet M8 werd verminderd met ca. 75 –90%. De wisselwerking kan ook een CYP2C19-remming betreffen.

Een gelijktijdige toediening van omeprazol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Een gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg, een keer per dag) en atazanavir, 300 mg/ritonavir 100 mg, aan gezonde vrijwilligers leidde tot een afname van 75% van de atazanavir-blootstelling. Een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde de invloed van omeprazol op de atazanavir-blootstelling niet. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg, een keer per dag) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers, leidde tot een verlaging van ongeveer 30% van de atazanavir-blootstelling in vergelijking met eenmaal daags atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg.

Digoxine

De gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde proefpersonen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10%. In zeldzame gevallen werd digoxinetoxiciteit gemeld. Maar voorzichtigheid moet worden betracht wanneer omeprazol in hoge doses aan oudere patiënten wordt gegeven. De therapeutische geneesmiddelcontrole van digoxine moet dan worden versterkt.

Clopidogrel

Resultaten van onderzoeken bij gezonde proefpersonen hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD)-interactie tussen clopidogrel (300 mg-begindosis/75 mg per dag onderhoudsdosis) en omeprazol (80 mg p.o. per dag) aangetoond, die leidde tot een verlaagde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel met een gemiddelde van 46% en een verlaagde maximumremming van de (ADP-geïnduceerde) bloedplaatjesaggregatie met een gemiddelde van 16%.

Er zijn inconsistente gegevens over de klinische implicaties van een PK/PD-interactie van omeprazol in termen van belangrijke cardiovasculaire voorvallen gerapporteerd uit zowel observationele als klinische onderzoeken. Als voorzorgsmaatregel moet gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel worden ontmoedigd (zie rubriek 4.4).

Overige werkzame stoffen

De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol is aanzienlijk verminderd en zo kan de klinische werkzaamheid worden verslechterd. Voor posaconazol en erlotinib moet gelijktijdig gebruik worden vermeden.

Werkzame stoffen, gemetaboliseerd door CYP2C19

Omeprazol is een gematigde remmer van CYP2C19, het belangrijkste enzym dat omeprazol metaboliseert. Dus kan het metabolisme van bijkomende actieve stoffen, die ook gemetaboliseerd worden door CYP2C19, worden verlaagd en de systemische blootstelling aan deze stoffen worden verhoogd. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

Cilostazol

Omeprazol dat in een cross-over-studie in doses van 40 mg aan gezonde proefpersonen werd gegeven, verhoogde de C_{max} en AUC voor cilostazol met 18%, respectievelijk 26%, en een van zijn actieve metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

Fenytoïne

Controle van de fenytoïne plasmaconcentratie wordt aanbevolen tijdens de eerste twee weken nadat de omeprazol-behandeling is begonnen en als de dosering van fenytoïne wordt aangepast. Een controle en een verdere dosisbijstelling moet plaatsvinden bij beëindiging van de omeprazol-behandeling.

Onbekend mechanisme

Saquinavir

De gelijktijdige toediening van omeprazol met saquinavir/ritonavir leidde voor saquinavir tot verhoogde plasmaspiegels tot ongeveer 70%. Deze werden in verband gebracht met een goede toelaatbaarheid bij met hiv geïnficeerde patiënten.

Tacrolimus

Bij gelijktijdige toediening van omeprazol werd gemeld dat de serumniveaus van tacrolimus toenamen. Er moet een versterkte controle van de tacrolimus-concentraties en eveneens van de nierfunctie (creatinineklaring) worden uitgevoerd, en de dosering van tacrolimus moet zo nodig worden aangepast.

Methotrexaat

Indien samen met protonpompremmers gegeven, worden de methotrexaatniveaus naar vermeld bij bepaalde patiënten verhoogd. Bij toediening van een hoge dosis methotrexaat moet een tijdelijke staking van omeprazol misschien worden overwogen.

Effecten van andere actieve stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

CYP2C19- en/of CYP3A4-remmers

Omdat omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4, kunnen actieve stoffen die naar bekend het CYP2C19 of CYP3A4 remmen (zoals clarithromycine en voriconazol), leiden tot verhoogde serumspiegels van omeprazol doordat de snelheid van het metabolisme van omeprazol wordt verlaagd. Een gelijktijdige voriconazol-behandeling leidde tot meer dan een verdubbeling van de omeprazol-blootstelling. Aangezien hoge doses omeprazol goed werden getolereerd, is bijstelling van de omeprazol-dosis niet algemeen vereist. Maar een dosisbijstelling moet worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverstoornis en als een langdurige behandeling is geïndiceerd.

CYP2C19- en/of CYP3A4-inductoren

Actieve stoffen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en sint-janskruid), kunnen leiden tot verlaagde serumniveaus omeprazol door een toenemende metabolismesnelheid van omeprazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Resultaten uit drie prospectieve epidemiologische studies (meer dan 1000 geëxposeerde resultaten) 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.

Borstvoeding

Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk maar beïnvloedt het kind waarschijnlijk niet, als er therapeutische doses worden gebruikt.

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

Ometremp beïnvloedt waarschijnlijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken niet. Er kunnen geneesmiddelbijwerkingen zoals duizeligheid en visuele stoornissen optreden (zie rubriek 4.8). Wanneer dit het geval is, mogen patiënten niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende medicijnbijwerkingen zijn geïdentificeerd, of worden vermoed, in het klinische onderzoeksprogramma voor omeprazol en nadat het middel op de markt werd gebracht. Geen ervan bleek verband te houden met de dosis. De hieronder genoemde bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens de frequentie en systeemorgaanklasse (SOC). Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd overeenkomstig de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ 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, pancytopenia |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Zelden: | Overgevoeligheidsreacties bv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |
| Zelden: | Hyponatriëmie |
| Niet bekend: | Hypomagnesiëmie; ernstige hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie |
| Psychische stoornissen | |
| Soms: | Insomnie |

| | |
|--|--|
| Zelden: | Agitatie, verwarring, depressie |
| Zeer zelden: | Agressie, hallucinaties |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Vaak: | Hoofdpijn |
| Soms: | Duizeligheid, paresthesie, somnolentie |
| Zelden: | Smaakverstoring |
| Oogaandoeningen | |
| Zelden: | Wazig zien |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | |
| Soms: | Duizeligheid |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Zelden: | Bronchospasme |
| Maagdarmstelselaandoeningen | |
| Vaak: | Buikpijn, constipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/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 reeds bestaande leverziekte |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Soms: | Dermatitis, jeuk, huiduitslag, netelroos |
| Zelden: | Alopecia, fotosensibiliteit |
| Zeer zelden: | Erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (TEN) |
| Niet bekend: | Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4). |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | |
| Zelden: | Artralgie, myalgie |
| Zeer zelden: | Spierzwakte |
| Nier- en urinewegaandoeningen | |
| Zelden: | Interstitiële nefritis |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | |
| Zeer zelden: | Gynaecomastie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | |
| Soms: | Malaise, perifeer oedeem |
| Zelden: | Verergerde transpiratie |

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Klachten

Er is beperkte informatie beschikbaar over de effecten van overdosering van omeprazol bij mensen. In de literatuur zijn doses van tot 560 mg beschreven, en er zijn incidentele meldingen ontvangen wanneer er afzonderlijke orale doses van tot 2.400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis) werden bereikt. Misselijkheid, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn zijn gemeld. Ook zijn in afzonderlijke gevallen apathie, depressie en verwarring beschreven.

De beschreven klachten waren voorbijgaand, en er is geen ernstig resultaat vermeld. De mate van uitscheiding bleef met verhoogde doses ongewijzigd (eerste-orde-kinetiek).

Behandeling

De behandeling, indien nodig, is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 *Farmacodynamische eigenschappen*

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, geneesmiddelen voor aandoeningen die verband houden met zuur, ATC-code: A02BC01

Werkingsmechanisme

Omeprazol, een racemisch mengsel van twee enantiomeren, reduceert de maagzuursecretie door een zeer gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Het is snelwerkend en biedt controle door een reversibele remming van de maagzuursecretie met een eenmaal-daagse dosering.

Omeprazol is een zwakke base en wordt in de zeer zure omgeving van de intracellulaire canaliculi binnen de pariëtale cel geconcentreerd en in de actieve vorm omgezet, waar deze het enzym H^+K^+ -ATPase - de zuurpomp, remt. Dit effect op de eindstap van het maagzuurvormingsproces is afhankelijk van de dosis en zorgt voor een zeer effectieve remming van zowel de basale zuurafscheiding als de gestimuleerde zuurafscheiding, onafhankelijk van de stimulus.

Farmacodynamische effecten

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

Effect op de maagzuursecretie

De orale dosering met eenmaal daags omeprazol biedt een snelle en effectieve remming van de maagzuursecretie overdag en 's nachts, waarbij het maximumeffect binnen 4 dagen behandeling wordt bereikt. Met omeprazol 20 mg wordt dan een gemiddelde verlaging van ten minste 80% van de 24-uurs intragastrische zuurgraad in stand gehouden bij patiënten met zweren van de twaalfvingerige darm, terwijl de gemiddelde afname van de piekzuurproductie na pentagastrinestimulatie 24 uur na de dosering ongeveer 70% is.

De orale dosering met omeprazol 20 mg houdt bij patiënten met twaalfvingerigedarmzweren gedurende een gemiddelde periode van 17 uur van de 24-uursperiode een intragastrische pH van ≥ 3 in stand.

Als gevolg van verminderde zuurafscheiding en een lagere intragastrische zuurgraad, reduceert/normaliseert omeprazol, afhankelijk van de dosis, de zuurblootstelling van de esophagus bij patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte.

De remming van de zuurafscheiding houdt verband met het gedeelte onder de plasmaconcentratie-tijd-kromme (AUC) van omeprazol en niet met de werkelijke plasmaconcentratie op een gegeven tijdstip.

Er werd gedurende de behandeling met omeprazol geen tachyfylaxie waargenomen.

Overige effecten in verband met de zuurremming

Tijdens langdurige behandeling zijn gastrische glandulaire cysten in een ietwat toegenomen frequentie gemeld. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van de uitgesproken remming van de zuursecretie. Ze zijn goedaardig en lijken reversibel te zijn.

Een verlaagde maagzuurgraad als gevolg van enig middel, inclusief protonpompremmers, verhoogt de gastrische aantallen bacteriën die normaal in het maag-darmstelsel aanwezig zijn. De behandeling met zuurverlagende geneesmiddelen kan leiden tot een iets verhoogd risico op maag-darmstelselinfecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecrectie. 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 een CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

Er is een verhoogd aantal ECL-cellen dat mogelijk verband houdt met de verhoogde serumgastrineniveaus bij bepaalde patiënten (zowel kinderen als volwassenen) waargenomen tijdens langdurige behandeling met omeprazol. De resultaten worden klinisch niet significant beschouwd.

Omeprazol kan net als alle zuurblokkerende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) als gevolg van hypo- of achloorhydrie verminderen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een verminderde lichaamsopslag of risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie bij langdurige therapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omeprazol en omeprazol-magnesium zijn labiel in zuur en worden daarom oraal toegediend als maagsapresistent ommantelde korreltjes in capsules of tabletten. De absorptie van omeprazol gaat snel, met piekplasmaspiegels na ongeveer 1-2 uur na de dosering. De absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm en is gewoonlijk binnen 3-6 uur voltooid. De gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) van een enkele orale dosis omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaaldelijke eenmaal-daagse toediening neemt de biologische beschikbaarheid toe tot ongeveer 60%.

Distributie

Het klaarblijkelijke distributievolume in gezonde proefpersonen is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol is voor 97% gebonden aan plasmaeiwitten.

Biotransformatie

Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem (CYP). Het grootste deel van zijn metabolisme is afhankelijk van het polymorf uitgedrukte CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma. Het resterende deel is afhankelijk van een andere specifieke isoform, CYP3A4, die verantwoordelijk is voor de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol voor CYP2C19, bestaat de mogelijkheid van competitieve remming en metabolische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties met andere substraten voor CYP2C19. Maar door de lage affiniteit voor CYP3A4 is het voor omeprazol niet mogelijk om het metabolisme van andere CYP3A4-substraten te onderdrukken. Bovendien heeft omeprazol geen remmereffect op de voornaamste CYP-enzymen.

Bij ongeveer 3% van de blanke bevolking en 15-20% van de Aziatische bevolking ontbreekt een functioneel CYP2C19-enzym en deze personen worden trage metaboliseerders genoemd. Bij dergelijke personen wordt het metabolisme van omeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaaldelijke eenmaal-daagse toediening van 20 mg omeprazol was de gemiddelde AUC 5 tot 10 keer hoger bij langzame metaboliseerders dan bij proefpersonen met een functioneel CYP2C19-enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde piekconcentraties in het

plasma waren ook hoger, 3 tot 5 keer. Deze resultaten hebben geen implicaties voor de dosering van omeprazol.

Eliminatie

De halfwaardetijd van de plasma-eliminatie van omeprazol is gewoonlijk korter dan een uur zowel na een enkele als een herhaaldelijke orale eenmaal-daagse dosering. Omeprazol wordt tussen doses volledig geëlimineerd uit het plasma zonder neiging tot accumulatie tijdens eenmaal-daagse toediening. Bijna 80% van een orale dosis omeprazol wordt als metaboliet uitgescheiden in de urine, het resterende deel, dat primair afkomstig is van de galsecretie, in de feces.

De AUC van omeprazol neemt toe met herhaalde toediening. Deze toename is dosisafhankelijk en leidt na herhaaldelijke toediening tot een niet-lineaire dosis-AUC-relatie. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid is te wijten aan de afname van het eerste leverpassagemetabolisme en de systemische klaring die waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of zijn metabolieten (bv. het sulfon).

Geen metaboliet bleek enig effect te hebben op de maagzuursecretie.

Leverinsufficiëntie

Het metabolisme van omeprazol bij patiënten met leverdisfunctie is verminderd, wat leidt tot een verhoogde AUC. Omeprazol heeft geen aantoonbare neiging te accumuleren bij een éénmaal-daagse dosering.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van omeprazol, inclusief de systemische biologische beschikbaarheid en uitscheidingsnelheid, zijn ongewijzigd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Oudere mensen

De metabolismesnelheid van omeprazol is ietwat verminderd bij oudere proefpersonen (75-79 jaar oud).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn gastrische ECL-celhyperplasie en carcinoïden waargenomen bij levenslange studies van ratten behandeld met omeprazol. Deze veranderingen zijn het resultaat van aanhoudende hypergastrinemie secundair aan de maagzuurremming.

Soortgelijke bevindingen zijn gedaan na behandeling met H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers en na gedeeltelijke fundectomie. Dus zijn deze veranderingen niet het gevolg van een direct effect van een individuele actieve stof.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud:

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)
Hypromellose 2910 (E464)
Talk (E-553b)
Titaniumdioxide (E171)
Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (E339)
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Polysorbaat 80 (E433)
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer
Triëthylcitraat (E1505)

Capsulemantel

Gelatine (E441)
Titaniumdioxide (E171)
Drukinkt (zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide, propyleenglycol, ammoniumhydroxide en shellak)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Fles: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste keer openen: 100 dagen.

Al/Al -Blisterverpakking: 18 maanden

PVC-PVDC/Al -blisterverpakking: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Al/Al -Blisterverpakking: Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

PVC-PVDC/Al -blisterverpakking: Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE-fles met een dop en een speciaal verzegelde ringsluiting met een droogmiddel: 7 en 14 capsules.

Al/Al -blisterverpakking: 7 en 14 capsules.

PVC-PVDC/Al -blisterverpakking: 7 en 14 capsules.

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

TOWA Pharmaceutical Europe, S.L.

C/ de Sant Martí, 75-97, Martorelles, 08107 Barcelona, Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 114141

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2014

Datum van de laatste verlenging: 3 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 9 april 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen <http://www.cbg-meb.nl>