

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omeprazol Mylan OTC 10 mg, maagsapresistente tabletten  
Omeprazol Mylan OTC 20 mg, maagsapresistente tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat 10 mg omeprazol (als omeprazolmagnesium).  
20 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat 10 mg omeprazol (als omeprazolmagnesium).

Hulpstof met bekend effect:

10 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat 18,3 mg sucrose.  
20 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat 36,6 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Omeprazol Mylan OTC 10 mg, maagsapresistente tablet: gele, filmomhulde, langwerpige, biconvexe, tablet (ongeveer 6,8 mm x 13,2 mm) met aan één zijde de inscriptie "M" en aan de andere zijde de inscriptie "OM1".

Omeprazol Mylan OTC 20 mg, maagsapresistente tablet: gele, filmomhulde, langwerpige, biconvexe tablet (ongeveer 9,5 mm x 16,5 mm) met aan één zijde de inscriptie "M" en aan de andere zijde de inscriptie "OM2".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Omeprazol Mylan OTC is geïndiceerd voor de behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosis bedraagt éénmaal daags 20 mg gedurende 14 dagen.

Het kan nodig zijn om gedurende 2-3 opeenvolgende dagen de tabletten in te nemen om een verbetering van de symptomen te bereiken.

De meeste patiënten zijn binnen 7 dagen verlost van brandend maagzuur en zure oprispingen. Wanneer de symptomen volledig zijn verdwenen, dient de behandeling te worden gestopt. Niet langer dan 14 dagen achtereen gebruiken zonder een arts te raadplegen.

#### Speciale patiëntengroepen

*Patiënten met een verminderde nierfunctie*

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

*Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen vóór het gebruik van Omeprazol Mylan OTC eerst een arts te raadplegen (zie rubriek 5.2).

*Ouderen (65 jaar en ouder)*

Voor ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Aanbevolen wordt om Omeprazol Mylan OTC 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.

*Voor patiënten met slikproblemen*

De tablet breken en uiteen laten vallen in een eetlepel niet-koolzuurhoudend water en, indien gewenst, mengen met vruchtensap of appelmoes. Neem de suspensie onmiddellijk in (of binnen een half uur). De suspensie vóór inname altijd goed roeren en naspoelen met een half glas water. **GEEN** melk of koolzuurhoudend water gebruiken. Patiënten mogen niet kauwen op de maagsapresistente pellets.

#### **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 (bijvoorbeeld 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 (bijvoorbeeld virale belasting) 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.

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

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

#### 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 {naam geneesmiddel} stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

#### Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Omeprazol Mylan OTC {naam geneesmiddel} 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.

Patiënten met langdurig terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts regelmatig te raadplegen. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks een vrij verkrijgbaar middel gebruiken tegen indigestie of brandend maagzuur moeten hun apotheker of arts inlichten.

Patiënten dienen een arts te raadplegen indien:

- zij in het verleden een maagzweer of een gastro-intestinale operatie gehad hebben;
- zij continu gedurende 4 of meer weken een symptomatische behandeling voor indigestie of brandend maagzuur krijgen;
- zij geelzucht hebben of een ernstige leverziekte;
- zij ouder zijn dan 55 jaar en nieuwe of onlangs veranderde symptomen bemerken.

Patiënten dienen omeprazol niet preventief te gebruiken.

#### Hulpstoffen met een bekend effect

Omeprazol Mylan OTC maagsapresistente tabletten bevatten sucrose. 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 tablet, 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 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 nelfinavir blootstelling met ca. 40% en de gemiddelde blootstelling van het 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 is niet aan te bevelen (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 van 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 van 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 cross-over klinische studie werden clopidogrel alleen (300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75mg/dag onderhoudsdosis) en clopidogrel met omeprazol (80 mg tegelijk met clopidogrel) gedurende 5 dagen toegediend. De blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel nam af met 46% (dag 1) en 42% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Gemiddelde remming van plaatjes aggregatie (IPA) was verminderd met 47% (24 uur) en 30% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Een andere studie liet zien dat toediening van clopidogrel en omeprazol op verschillende tijdstippen, de interactie, die waarschijnlijk verloopt via een remmend effect van omeprazol op CYP2C19, niet kon voorkomen. Rapportages van observationele en klinische studies zijn inconsistent wat betreft de klinische implicaties van deze PK/PD interactie op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen.

#### *Andere werkzame stoffen*

De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol is significant verminderd en de klinische doeltreffendheid kan dus nadelig beïnvloed zijn. Het 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 bestanddelen, die ook door CYP2C19 worden afgebroken, mogelijk minder goed gemetaboliseerd hetgeen kan leiden tot een hogere blootstelling aan deze bestanddelen. 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 C<sub>max</sub> en AUC van cilostazol van respectievelijk 18% en 26%, en een stijging van de C<sub>max</sub> en AUC van één van zijn werkzame metaboliëten van respectievelijk 29% en 69%.

### *Fenytoïne*

Het is aan te bevelen om gedurende de eerste twee weken van de behandeling met omeprazol de fenytoïne concentratie in het bloed te controleren en, indien de fenytoïne dosering wordt aangepast, om na afloop van de behandeling met omeprazol de fenytoïne concentratie 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 enkele patiënten is melding gemaakt van verhoogde methotrexaatspiegels bij gecombineerde behandeling met protonpompremmers. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses, kan tijdelijke onderbreking van omeprazol overwogen worden.

### Effecten van andere actieve stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

#### *Remmers van CYP2C19 en/of CYP3A4*

Omdat omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4 kunnen werkzame bestanddelen die CYP2C19 en CYP3A4 remmen (zoals claritromycine 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 leveraandoening en wanneer langetermijnbehandeling behandeling 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**

### Zwangerschap

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.

### Borstvoeding

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

Omeprazol heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten bij wie dit voorkomt, dienen niet te rijden en geen machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde 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 was dosis-afhankelijk. Onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en naar Systeem/orgaanklasse (SOC). De frequentieklassen zijn als volgt ingedeeld: 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
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reacties/shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden:	Hypernatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Rusteloosheid, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressief gedrag, hallucinaties
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Verandering van smaak
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden:	Wazig zien
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms:	Draaiduizeligheid (vertigo)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden:	Bronchospasme
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	

Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candida-infecties
Niet bekend:	microscopische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms:	Verhoging van aantal leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverinsufficiëntie, encefalopathie bij patiënten met een bestaande leveraandoening
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
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)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Zelden:	Arthralgie, myalgie
Zeer zelden:	Spierzwakte
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zelden:	Interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms:	Malaise, perifeer oedeem
Zelden:	Verhoogde 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### **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 een eenmalige doses tot 2400 mg omeprazol (120 keer de 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: Geneesmiddelen bij zuurgerelateerde afwijkingen, protonpompremmers, ATC-code, 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 tot de actieve vorm in het zeer zure milieu van de intracellulaire canaliculi binnen de pariëtale cel, waar het enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 éénmalige dagelijkse orale dosis omeprazol zorgt voor een snelle en langdurige 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 zuurproductie 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 dosering 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 op een pH  $\geq 3$ .

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 een gastro-oesophageale 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.

#### *Andere effecten gerelateerd aan zuurremming*

Tijdens langetermijnbehandeling is een enigszins verhoogde frequentie van maagkliercyste gerapporteerd. Deze veranderingen zijn een fysiologische consequentie van geprononceerde remming van de maagzuursecretie; ze 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.

Omeprazol, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, kan de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of anaciditeit. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij langdurige behandeling van patiënten met verlaagde lichaamsreserves of die risicofactoren vertonen van een verminderde absorptie van vitamine B12.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee vergelijkende multicenter studies (Allgood 2005) met meer dan 3000 patiënten met regelmatigere zuuroprispingsen, behandelend via zelf-medicatie met omeprazol 20 mg, dagelijks 1 tablet gedurende 14 dagen, toonden aan dat er geen zuuroprispingsen waren tot 24 uur na elke inname. Deze studies waren dubbel-blind, gerandomiseerd, parallel placebo groepen en met identieke methodologie. De geselecteerde patiënten moesten ten minste twee zuuroprispingsen per week hebben.

Werkzaamheid werd geëvalueerd na 24 uur tot 14 dagen behandeling, en de totale periode was 14 dagen behandeling.

Bij de groep van Omeprazol magnesium 20 mg, na de eerste dag van behandeling werd een totale verdwijning van zuuroprispingsen voor 24 uur waargenomen bij 49,7% van de patiënten bij de eerste studie en 46,8% bij de tweede studie, en meer dan 80% van de patiënten had een verbetering van hun klachten met enkel een matige zuuroprissing.

Na 14 dagen behandeling werd een totale verdwijning van zuuroprispingsen voor 24 uur waargenomen bij 69,7% van de patiënten in de eerste studie en 73,0% bij de tweede studie.

Bij de volledige periode van 14 dagen behandeling werd een totale verdwijning van zuuroprispingsen voor 24 uur waargenomen bij 64,4% van de patiënten in de eerste studie en 67,8% bij de tweede studie.

Omeprazol magnesium 20 mg was significant beter werkzaam dan placebo voor nachtelijke zuuroprispingsen gedurende de 14 dagen studie ( $p < 0.001$ ).

De superioriteit van Omeprazol versus placebo en H<sub>2</sub> receptor antagonist is consistent aangetoond niet-inferior te zijn versus andere protonpompremmers. Waardenverlichting van zuurreflux klachten waren grotendeels onafhankelijk van het beginstadium van reflux GORZ.

In een studie (Venables 1997) die Omeprazol 20 mg, Omeprazol 10 mg (eenmaal daags) en ranitidine (H<sub>2</sub> receptor antagonist) 150 mg (tweemaal daags) vergeleek, toonde omeprazol een vermindering die significant groter was dan ranitidine en een vermindering van klachten ongeacht de dosering. De dosering van 20 mg per dag was meer werkzaam dan de 10 mg na 4 weken behandeling.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Omeprazol en omeprazolmagnesium zijn zuur-labiel en worden daarom oraal toegediend in de vorm van maagsapresistente 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 CYP3A4- substraten. 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 trage metabolisierders genoemd. Bij dergelijke individuen wordt omeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 20 mg omeprazol was de gemiddelde AUC bij langzame metabolisierders 5 tot 10 keer hoger dan bij individuen met een functionerend CYP2C19-enzym (uitgebreide metabolisierders). De gemiddelde piekconcentraties in het plasma waren ook hoger (3 tot 5 keer). Deze bevindingen hebben geen implicatie op het doseringsschema 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.

#### Lineairiteit/niet-lineairiteit

De AUC van omeprazol neemt toe bij herhaalde dosering. Deze toename is afhankelijk van de dosis en resulteert in een niet-lineaire dosis-AUC-verhouding 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

##### *Leverfunctiestoornis*

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.

#### *Nierfunctiestoornis*

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).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Tijdens levenslange onderzoeken met ratten die werden behandeld met omeprazol zijn gastrische ECL cel hyperplasie en carcinoïden waargenomen. Deze veranderingen zijn het gevolg van aanhoudende hypergastrinemie als gevolg van zuurremming. Vergelijkbare bevindingen zijn gerapporteerd na de behandeling met H<sub>2</sub>-receptor-antagonisten, protonpompremmers en na gedeeltelijke fundectomie. Deze veranderingen zijn dus niet het gevolg van een rechtstreeks effect van specifieke werkzame bestanddelen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Suikerbolletjes (maiszetmeel, sucrose)  
Crospovidon  
Hydroxypropylcellulose  
Polysorbaat 80  
Mannitol  
Povidon  
Talk  
Macrogol  
Methacrylzuur – ethylacrylaat copolymer (1:1) (bevat methacrylzuur-ethylacrylaat, natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80)  
Triethylcitraat  
Glycerol monostearaat  
Titaniumdioxide (E171)  
Natriumhydroxide (voor pH aanpassing)  
Magnesiumstearaat  
Gesilificeerde microkristallijne cellulose  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Gehydrogeneerde plantaardige olie  
Hypromellose  
Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

HDPE tablettencontainers: Na opening binnen 100 dagen gebruiken.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE tablettencontainer met witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) dop met aluminium inductie afsluitdop met een droogmiddel met 7, 14 maagsapresistente tabletten.

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC-Al) met 7, 14, 20 maagsapresistente tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin, Ierland

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

Omeprazol tabletten zijn in het register ingeschreven onder:

Omeprazol Mylan OTC 10 mg, maagsapresistente tablet, RVG 114769

Omeprazol Mylan OTC 20 mg, maagsapresistente tablet, RVG 114771

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2015

Datum van laatste verlenging: 30 augustus 2020

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 21 juni 2022