SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omeprazol Amarox 10 mg, harde maagsapresistente capsules
Omeprazol Amarox 20 mg, harde maagsapresistente capsules
Omeprazol Amarox 40 mg, harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg: elke maagsapresistente capsule bevat 10 mg omeprazol.
20 mg: elke maagsapresistente capsule bevat 20 mg omeprazol.
40 mg: elke maagsapresistente capsule bevat 40 mg omeprazol.

Hulpstof met bekend effect:
10 mg: elke maagsapresistente capsule bevat 45 mg sucrose.
20 mg: elke maagsapresistente capsule bevat 90 mg sucrose.
40 mg: elke maagsapresistente capsule bevat 180 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsules, hard.

Omeprazol Amarox 10 mg maagsapresistente capsules: harde gelatinecapsule met roze kapje en roze romp maat 3, met inscriptie “H” op dop en “O1” op de romp, gevuld met (gebroken) witte microkorrels.

Omeprazol Amarox 20 mg maagsapresistente capsules: harde gelatinecapsule met een roodbruin kapje en roze romp, maat 2, met inscriptie “H” op dop en “O2” op de romp, gevuld met (gebroken) witte korrels.

Omeprazol Amarox 40 mg maagsapresistente capsules: harde gelatinecapsule met roodachtig-bruine romp en roodbruine romp, maat 1, met inscriptie “H” op dop en “O3” op de romp, gevuld met (gebroken) witte microkorrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Omeprazol Amarox maagsapresistente capsules, hard zijn aangewezen bij:

<u>Volwassenen</u>
- 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
Volwassenen

Behandeling van ulcus duodeni
De aanbevolen dosis voor patiënten met een actieve zweer in de twaalfvingerige darm is eenmaal daags Omeprazol Amarox 20 mg. 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 slecht op behandeling reagerende zweer in de twaalfvingerige darm wordt eenmaal daags Omeprazol Amarox 40 mg 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 Omeprazol Amarox 20 mg 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 Omeprazol Amarox 20 mg. 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 slecht op behandeling reagerende maagzweer wordt eenmaal daags Omeprazol Amarox 40 mg aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen acht weken.

Preventie van recidieven van maagzweren
Voor de preventie van recidieven van een slecht op behandeling reagerende maagzweer wordt eenmaal daags Omeprazol Amarox 20 mg aanbevolen. Deze dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags Omeprazol Amarox 40 mg.

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.

- Omeprazol Amarox 20 mg + claritromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg, elk tweemaal daags gedurende een week, of
- Omeprazol Amarox 20 mg + claritromycine 250 mg (of 500 mg) + metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), elk twee maal daags gedurende een week, of
- Omeprazol Amarox 40 mg eenmaal daags in combinatie met amoxicilline 500 mg en metronidazol 400 mg, (of 500 mg of tinidazol 500 mg), beide driemaal 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 Omeprazol Amarox 20 mg 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 Omeprazol Amarox 20 mg aanbevolen.

Behandeling van refluxoesofagitis
De aanbevolen dosis is eenmaal daags Omeprazol Amarox 20 mg. 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 Omeprazol Amarox 40 mg 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 Omeprazol Amarox 10 mg aanbevolen. Deze dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags Omeprazol Amarox 20 mg-40 mg.

Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte
De aanbevolen dosis is dagelijks Omeprazol Amarox 20 mg. 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 onder controle zijn na een behandeling met dagelijks Omeprazol Amarox 20 mg 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 geïndiceerd is. De aanbevolen dosis is in eerste instantie dagelijks Omeprazol Amarox 60 mg. 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, en bij meer dan 90% van deze patiënten konden hiermee de symptomen onder controle worden gehouden. Bij een dosering van meer dan Omeprazol Amarox 80 mg per dag moet deze worden verdeeld over tweemaal per dag te geven doses.

Pediatrische patiënten
Kinderen ouder dan 1 jaar en ≥ 10 kg
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 onder controle zijn, 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 tot 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: Omeprazol Amarox 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg lichaamsgewicht en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, alle drie gelijktijdig tweemaal daags toegediend gedurende een week.
31-40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Omeprazol Amarox 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, alle drie tweemaal daags toegediend gedurende een week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Omeprazol Amarox 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg, alle drie tweemaal 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 mg tot 20 mg mogelijk voldoende (zie rubriek 5.2).

Ouderen

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

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt om Omeprazol Amarox capsules ’s ochtends in te nemen en in zijn geheel door te slikken met een half glas water. niet op de capsules kauwen en de capsules net verpulveren.

Voor patiënten met moeilijkheden bij het slikken en voor kinderen die halfvast voedsel kunnen drinken of doorslikken:

De patiënten kunnen de capsule openen en de inhoud ervan doorslikken met een half glas water of na menging met een lichtzure vloeistof zoals vruchtensap of appelmoes of met niet-koolzuurhoudend water. Men moet de patiënten aanraden om de dispersie onmiddellijk in te nemen (of binnen 30 minuten), en vóór het drinken altijd goed te roeren, daarna met een half glas water te spoelen en dit leeg te drinken.

Patiënten kunnen eventueel ook op de capsule zuigen en de pellets doorslikken met een half glas water. Patiënten mogen niet kauwen op maagsapresistente pellets.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of 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.

Ernstige hypomagnesiëmie is gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmer zoals omeprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

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

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observationele studies suggereren dat protonpompremmers het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te 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 Omeprazol Amarox stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

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.

Interferentie met laboratoriumtesten
Een verhoogd spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoek naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet de behandeling met omeprazol minste vijf dagen vóórde 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.

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

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

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

Omeprazol Amarox bevat sucrose.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Omeprazol Amarox bevat natrium.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, d.w.z. het is in wezen ‘natriumvrij’.

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 met 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 tot 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 oudere patiënten toegediend wordt. Therapeutische controle van digoxine moet dan versterkt worden.

Clopidogrel
De resultaten van studies met gezonde vrijwilligers hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg onderhourdsdosis) en omeprazol (80 mg per dag, oraal) resuterend in een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel wan gemiddeld 46% en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie van gemiddeld 16 %.

Observationele en klinische studies rapporteerden inconsistente resultaten ten aanien van de klinische implicaties van een PK/PD interactie van omeprazol in de zin van ernstige cardiovasculaire voorvallen Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel teworden ontmoedigd (zie rubriek 4.4).

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.

<u>Werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19</u>
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 gemetaboliseerd, 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 C_{max} 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
Het wordt aanbevolen 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 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 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 claritromycine en voriconazol) leiden tot een verhoging van de concentratie omeprazol in het serum omdat omeprazol minder snel wordt gemetaboliseerd. 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

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.

Vruchtbaarheid
Onderzoek op dieren met het racemisch mengsel omeprazol, met orale toediening, wijzen niet op effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid.

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

Omeprazol Amarox heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, 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

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

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

Bijwerkingen in tabelDe 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 gepaard gaan met hypokaliëmie
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:	Draaiduizeligheid
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
Niet bekend:	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, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Zeer zelden:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet Bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms:	Heup, pols of wervelkolomfracturen
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, in de leeftijd van 0 tot 16 jaar, met een aan maagzuur gerelateerde aandoening. 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: 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 zijn 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: geneesmiddelen bij zuurgerelateerde afwijkingen, 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 dosis- afhankelijk 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 door 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 plasmaconcentratie-tijdcurve (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 spelt *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 gastrointestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, in gehospitalizeerde patiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Tijdens behandeling met antisecretoiregeneesmiddelen stijgt het serumgastrines in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoek naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

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

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 claritromycine) 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 + claritromycine *versus* 9,4% (3/32 patiënten) met amoxicilline + claritromycine. 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 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 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.

Lineariteit/non-lineariteit
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 dosis-afhankelijkheid 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).

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

Korrels
Suikerbolletjes
Hypromellose 2910 5CPS
Talk
Natriumhydroxide
Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1) dispersie 30 procent
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)

Capsules
Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

Drukinkt
Schellak (E904)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakking met een omdoos:

7, 7x1, 10, 14, 14x1, 15, 28, 28x1, 30, 50, 50x1, 60, 56, 56x1, 60, 98, 100 en 500 maagsapresistente capsules.

Fles van hogedichtheidpolyetheen (HDPE):
14, 30 en 100 maagsapresistente capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 114880
RVG 114900
RVG 114901

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2016
Datum van laatste verlenging: 15 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3,4.4, 4.7 en 4.8: 2 september 2026