

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg: Elke capsule bevat 10 mg omeprazol.  
20 mg: Elke capsule bevat 20 mg omeprazol.  
40 mg: Elke capsule bevat 40 mg omeprazol.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

10 mg: Elke capsule bevat ongeveer 18,80 – 21,50 mg sucrose.  
20 mg: Elke capsule bevat ongeveer 37,60 – 43,01 mg sucrose.  
40 mg: Elke capsule bevat ongeveer 75,20 – 86,01 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard.

10 mg: Ondoorzichtige, witte, harde gelatinecapsule (grootte nr. 4) gemerkt met “OM 10” die bolvormige korrels bevat.  
20 mg: Ondoorzichtige, witte, harde gelatinecapsule (grootte nr. 3) gemerkt met “OM 20” die bolvormige korrels bevat.  
40 mg: Ondoorzichtige, witte, harde gelatinecapsule (grootte nr. 1) gemerkt met “OM 40” die bolvormige korrels bevat.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 *Therapeutische indicaties*

Omeprazol Pensa is geïndiceerd voor:

#### Volwassenen

- Behandeling van zweren van de twaalfvingerige darm
- Preventie van recidive van zweren van de twaalfvingerige darm
- Behandeling van maagzweren
- Preventie van recidive van maagzweren
- In combinatie met geschikte antibiotica voor de doding van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bij peptische zweeraandoeningen
- Behandeling van met NSAID's gepaard gaande maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm
- Preventie van met NSAID's gepaard gaande maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten die risico lopen
- Behandeling van reflux-esophagitis
- Langdurige behandeling van patiënten met genezen reflux-esophagitis
- Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte
- Behandeling van het Zollinger-Ellison--syndroom

#### Kinderen ouder dan 1 jaar en $\geq 10$ kg

- Behandeling van reflux-esophagitis
- Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zuuroprissing bij gastro-oesofageale refluxziekte

#### Kinderen ouder dan 4 jaar en jongeren tot 18 jaar

- In combinatie met antibiotica voor de behandeling van zweren van de twaalfvingerige darm veroorzaakt door *H. pylori*

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

#### *Behandeling van zweren van de twaalfvingerige darm*

De aanbevolen dosis bij patiënten met een actieve zweer van de twaalfvingerige darm is Omeprazol Pensa, 20 mg één keer per dag. De meeste patiënten genezen binnen twee weken. Bij die patiënten die na de eerste kuur misschien nog niet volledig genezen zijn, vindt de genezing gewoonlijk plaats gedurende de volgende behandelingsperiode van twee weken. Bij patiënten met een slecht reagerende zweer van de twaalfvingerige darm wordt Omeprazol Pensa 40 mg één keer per dag, aanbevolen en wordt de genezing gewoonlijk binnen vier weken bereikt.

#### *Preventie van recidive van zweren van de twaalfvingerige darm*

Ter preventie van terugval van zweren van de twaalfvingerige darm bij *H. pylori* -negatieve patiënten of wanneer uitroeiing van *H. pylori* niet mogelijk is, is de aanbevolen dosis Omeprazol Pensa, 20 mg, één keer per dag. Bij bepaalde patiënten kan een dagelijkse dosis van 10 mg voldoende zijn. In geval van een niet aangeslagen therapie kan de dosis worden verhoogd tot 40 mg.

#### *Behandeling van maagzweren*

De aanbevolen dosis Omeprazol Pensa is één keer per dag 20 mg. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Bij die patiënten die misschien nog niet volledig genezen zijn na de eerste kuur, vindt de genezing gewoonlijk plaats gedurende de volgende behandelingsperiode van vier weken. Bij patiënten met een slecht reagerende maagzweer wordt Omeprazol Pensa 40 mg, één keer per dag, aanbevolen en wordt de genezing gewoonlijk binnen vier weken bereikt.

#### *Preventie van recidive van maagzweren*

Voor de preventie van terugval bij patiënten met slecht reagerende maagzweren is de aanbevolen dosis Omeprazol Pensa, één keer per dag 20 mg. Als het nodig is, kan de dosis worden verhoogd tot één keer per dag 40 mg Omeprazol Pensa.

#### *Doding van *H. pylori* bij een peptische zweeraandoening*

Voor de doding van *H. pylori* moet bij de selectie van antibiotica rekening worden gehouden met de geneesmiddeltolerantie van de individuele patiënt, en deze keuze moet worden gedaan in overeenstemming met nationale, regionale en plaatselijke weerstandspatronen en behandelingsrichtlijnen.

- Omeprazol Pensa 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1.000 mg, elk twee maal daags gedurende één week, of
- Omeprazol Pensa 20 mg + clarithromycine 250 mg (alternatief 500 mg) + metronidazol 400 mg (of 500 mg tinidazol 500 mg), elk twee maal daags gedurende één week of
- Omeprazol Pensa 40 mg, eenmaal daags met amoxicilline 500 mg en metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), beide drie keer per dag gedurende één week.

Voor elke therapie geldt dat als de patiënt nog steeds *H. pylori* -positief is, de behandeling kan worden herhaald.

#### *Behandeling van met NSAID's gepaard gaande maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm*

Voor het behandeling van met NSAID's gepaard gaande maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm is de aanbevolen dosis éénkeer per dag 20 mg Omeprazol Pensa. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Bij die patiënten die misschien nog niet volledig genezen zijn na de eerste kuur, vindt de genezing gewoonlijk plaats gedurende de volgende behandelingsperiode van vier weken.

*Preventie van met NSAID's gepaard gaande maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten die risico lopen*

Voor de preventie van met NSAID's gepaard gaande maagzweren of zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten met risico (leeftijd > 60, voorgeschiedenis van maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm, voorgeschiedenis van bovenste GI-bloeding) is de aanbevolen dosis Omeprazol Pensa, één keer per dag 20 mg.

*Behandeling van reflux-esophagitis*

De aanbevolen dosis Omeprazol Pensa is één keer per dag 20 mg. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Bij die patiënten die misschien nog niet volledig genezen zijn na de eerste kuur, vindt de genezing gewoonlijk plaats gedurende de volgende behandelingsperiode van vier weken.

Bij patiënten met een ernstige esophagitis wordt Omeprazol Pensa één keer per dag 40 mg aanbevolen en wordt de genezing gewoonlijk binnen acht weken bereikt.

*Langdurige behandeling van patiënten met genezen reflux-esophagitis*

Voor de langdurige behandeling van patiënten met een genezen reflux-esophagitis is de aanbevolen dosis Omeprazol Pensa één keer per dag 10 mg. Als het nodig is, kan de dosis worden verhoogd tot één keer per dag 20-40 mg Omeprazol Pensa.

*Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte*

De aanbevolen dosis Omeprazol Pensa is 20 mg per dag. Patiënten kunnen adequaat reageren op 10 mg per dag, en daarom moet een individuele dosisbijstelling worden overwogen.

Als er na vier weken behandeling met Omeprazol Pensa 20 mg per dag geen controle van de verschijnselen wordt bereikt, wordt verder onderzoek aanbevolen.

*Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom*

Bij patiënten met het Zollinger-Ellison-syndroom moet de dosis individueel worden aangepast en moet de behandeling zo lang worden voortgezet als klinisch is geïndiceerd. De aanbevolen begintosis is Omeprazol Pensa, 60 mg per dag. Alle patiënten met een ernstige ziekte en ontoereikende respons op andere therapieën werden effectief gecontroleerd en meer dan 90% van de patiënten werd gehandhaafd op doses van Omeprazol Pensa, 20-120 mg per dag. Als de dosis Omeprazol Pensa meer dan 80 mg per dag bedraagt, moet de dosis worden verdeeld en twee keer daags worden gegeven.

*Pediatrische patiënten*

*Kinderen ouder dan 1 jaar en  $\geq 10$  kg*

*Behandeling van reflux-esophagitis*

*Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zuuroprissing bij gastro-oesofageale refluxziekte*

De aanbevolen doseringen zijn als volgt:

Leeftijd	Gewicht	Dosering
$\geq 1$ jaar oud	10-20 kg	10 mg, één keer per dag. De dosis kan worden verhoogd tot 20 mg één keer per dag, als dat nodig is
$\geq 2$ jaar oud	> 20 kg	20 mg, één keer per dag. De dosis kan worden verhoogd tot 40 mg één keer per dag, als dat nodig is

*Reflux-esophagitis*: De behandelingsperiode is 4-8 weken.

*Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zuuroprissing bij gastro-oesofageale refluxziekte:* De behandelingsperiode is 2-4 weken. Als er na 2-4 weken geen controle van de verschijnselen werd bereikt, moet de patiënt verder worden onderzocht.

#### Kinderen ouder dan 4 jaar en jongeren tot 18 jaar

*Behandeling van zweren van de twaalfvingerige darm veroorzaakt door H. pylori*

Bij het kiezen van een geschikte combinatietherapie, moet er aandacht worden besteed aan de officiële nationale, regionale en plaatselijke richtlijnen in verband met bacteriële weerstand, duur van de behandeling (meestal 7 dagen maar soms tot 14 dagen), en het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

De behandeling moet onder leiding staan van een specialist.

De aanbevolen doseringen zijn als volgt:

Gewicht	Dosering
15–30 kg	Combinatie met twee antibiotica: Omeprazol Pensa 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg lichaamsgewicht en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden gedurende één week allemaal samen twee keer per dag toegediend.
31–40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Omeprazol Pensa 20 mg, amoxicilline 750 mg en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden gedurende één week allemaal twee keer per dag toegediend.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Omeprazol Pensa 20 mg, amoxicilline 1 g en clarithromycine 500 mg worden gedurende één week allemaal twee keer per dag toegediend.

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Een dosisafstelling is niet nodig bij patiënten met een verslechterde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een verslechterde leverfunctie kan een dagelijkse dosis van 10–20 mg voldoende zijn (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 Omeprazol Pensa capsules 's morgens in te nemen, bij voorkeur zonder voedsel, en ze in hun geheel met een half glas water door te slikken. De capsules mogen niet worden gekauwd of vergruizeld.

#### *Voor patiënten met slikproblemen en voor kinderen die halfvast voedsel kunnen drinken of slikken*

Patiënten kunnen de capsule openen en de inhoud met een half glas water doorslikken, of nadat de inhoud gemengd is met een iets zure vloeistof bv. vruchtensap of appelmoes, of niet-koolzuurhoudende water. De patiënten moet worden geadviseerd de dispersie onmiddellijk (of binnen 30 minuten) in te nemen en altijd eerst te roeren net voordat deze wordt opgedronken, en ze dan weg te spoelen met een half glas water.

Als alternatief kunnen de patiënten de capsule leeghalen en de korrels met een half glas water doorslikken. De maagsapresistent omhulde 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 kwaadaardigheid 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 niet meer dan 20 mg omeprazol.

Omeprazol kan net als alle zuurblokkerende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B<sub>12</sub> (cyanocobalamine) als gevolg van hypo- of achloorhydrie verminderen. Dit moet in aanmerking worden genomen bij patiënten met een verminderde lichaamsopslag of risicofactoren voor verminderde vitamine B<sub>12</sub>-absorptie bij langdurige therapie.

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 ontmoedigd.

##### *Hypomagnesiëmie*

Er werd ernstige hypomagnesiëmie gerapporteerd bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar, werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals omeprazol. Er kunnen ernstige manifestaties van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, stuipen, duizeligheid en ventriculaire aritmie optreden maar zij kunnen verraderlijk beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten werd hypomagnesiëmie verbeterd na magnesiumvervanging en beëindiging van de PPI.

Voor patiënten voor wie een langdurige behandeling verwacht wordt, of die PPI's innemen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bv. diuretica), moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg overwegen de magnesiumniveaus te meten voordat gestart wordt met de PPI behandeling, en ook geregeld tijdens de behandeling.

##### *Gevaar voor fracturen van de heup, pols en ruggengraat*

Protonpompremmers, vooral als ze in hoge doses en gedurende lange periodes (>1 jaar) worden gebruikt, kunnen het risico van heup-, pols- en ruggengraatfracturen iets verhogen, overwegend bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatieve studies suggereren dat protonpompremmers het algehele fractuurrisico met 10-40% kunnen verhogen. Iets van deze toename kan te wijten zijn aan andere risicofactoren.

Patiënten met het risico op osteoporose moeten zorg krijgen overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen en zij moeten een adequate hoeveelheid vitamine D en calcium innemen.

##### *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 Pensa 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 verhoogd cromogranine-A (CgA)-niveau kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet de omeprazol-behandeling gedurende ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1)

Sommige kinderen met chronische ziektes kunnen een langdurige behandeling vereisen hoewel dit niet wordt aanbevolen.

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

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

Net als bij alle langdurige behandelingen, vooral wanneer een behandeling langer duurt dan 1 jaar, moeten patiënten onder regelmatige controle worden gehouden.

#### **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 actieve 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.

#### Actieve 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 29%, respectievelijk 69%.

#### *Fenytoïne*

Controle van de plasmaconcentratie fenytoïne wordt aanbevolen tijdens de eerste twee weken nadat de omeprazol-behandeling werd 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 geïnfecteerde 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 doorgevoerd, en de dosering van tacrolimus moet zo nodig worden aangepast.

#### *Methotrexaat*

Indien gegeven samen met protonpompremmers, 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 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**

Omeprazol Pensa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen geneesmiddelbijwerkingen zoals duizeligheid en visuele stoornissen optreden (zie rubriek 4.8). Als ze daar last van hebben, 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 in het klinische onderzoeksprogramma voor omeprazol en nadat het middel op de markt werd gebracht, of worden vermoed. 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).

<b>SOC/frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenia
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden:	Overgevoelighedsreacties bv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden:	Hyponatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie ernstige hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	Insomnie
Zelden:	Agitatie, verwarring, depressie
Zeer zelden:	Agressie, hallucinaties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn



Soms:	Duizeligheid, paresthesie, somnolentie
Zelden:	Smaakverstoring
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden:	Wazig zien
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms:	Duizeligheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden:	Bronchospasme
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond., stomatitis, gastro-intestinale candidiasis
Niet bekend:	Microscopische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms:	Toegenomen leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
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).
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms:	Fractuur van de heup, pols of ruggengraat.
Zelden:	Artralgie, 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:	Verergerde transpiratie

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid van omeprazol werd beoordeeld bij in totaal 310 kinderen van 0 tot 16 jaar met een ziekte die verband hield met zuur. Er zijn beperkte veiligheidsgegevens op de lange termijn van 46 kinderen die tijdens een klinische studie over ernstige erosieve esophagitis gedurende tot 749 dagen een onderhoudstherapie met omeprazol kregen. Het profiel van de ongewenste voorvallen was over het algemeen hetzelfde als voor volwassenen in de korte- evenals de langetermijnbehandeling. Er zijn geen langetermijngegevens aangaande de effecten van een omeprazolbehandeling op puberteit en 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://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).

#### Beheer

De behandeling, indien nodig, is symptomatisch.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, therapeutische subcategorie: 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<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-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  $\geq 3$  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.

#### *Effect op H. pylori*

*H. pylori* wordt in verband gebracht met peptische zweeraandoeningen, inclusief twaalfvingerigedarm- en maagzweeraandoeningen. *H. pylori* is een belangrijke factor in de ontwikkeling van gastritis. *H. pylori* vormt samen met maagzuur een belangrijke factor bij de ontwikkeling van peptische zweeraandoeningen. *H. pylori* is een belangrijke factor in de ontwikkeling van atrofische gastritis die in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op de ontwikkeling van maagkanker.

Doding van *H. pylori* met omeprazol en antimicrobiële middelen wordt in verband gebracht met hoge genezingspercentages en langdurige remissie van peptische zweren.

Dubbele therapieën zijn getest en deze bleken minder effectief te zijn dan drievoudige therapieën. Zij kunnen echter worden overwogen in gevallen waarin bekende overgevoeligheid het gebruik van een eventuele drievoudige combinatie uitsluit.

#### *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 maagdarmsstelselinfecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

Tijdens de behandeling met antisecretoire geneesmiddelen neemt het serumgastrine toe als reactie op de verminderde zuursecretie.

Ook CgA neemt toe door de verlaagde maagzuurgraad. Het verhoogde CgA-niveau kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Meldingen in de literatuur geven aan dat een behandeling met protonpompremmers ten minste 5 dagen vóór een CgA-meting moet worden gestopt. Als de CgA- en gastrineniveaus na 5 dagen niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na beëindiging van de omeprazol-behandeling worden herhaald.

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.

#### Pediatri sche patiënten

In een niet-gecontroleerde studie bij kinderen (1 tot 16 jaar oud) met ernstige reflux-esophagitis verbeterde omeprazol op doses van 0,7 tot 1,4 mg/kg het esophagitisniveau in 90% van de gevallen en verminderde de refluxsymptomen significant. In een enkele blinde studie werden kinderen van 0–24 maanden met klinisch gediagnostiseerde gastro-esofageale refluxziekte behandeld met 0,5, 1,0 of 1,5 mg omeprazol/kg. De frequentie van braken-/regurgitatie-episodes verminderde met 50% na 8 weken behandeling, ongeacht de dosis.

#### *Eradicatie van H. pylori bij kinderen*

Een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie (Héliot-studie) concludeerde dat omeprazol in combinatie met twee antibiotica (amoxicilline en clarithromycine), veilig en effectief was bij de behandeling van een *H. pylori* -infectie bij kinderen van 4 jaar en ouder met gastritis: *H. pylori* – eradicatie percentage: 74,2% (23/31 patiënten) met omeprazol + amoxicilline + clarithromycine ten opzichte van 9,4% (3/32 patiënten) met amoxicilline + clarithromycine. Maar er was geen bewijs van een eventueel klinisch profijt ten aanzien van dyspeptische klachten. Deze studie ondersteunt geen informatie voor kinderen jonger dan 4 jaar.

## **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 piekplasma'spiegels 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 niet mogelijk dat omeprazol het metabolisme van andere CYP3A4-substraten onderdrukt. 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 verslechterd, 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).

#### Pediatrische patiënten

Tijdens de behandeling met de aanbevolen doses voor kinderen vanaf de leeftijd van 1 jaar, werden soortgelijke plasmaconcentraties verkregen als in vergelijking met volwassenen. Bij kinderen jonger dan 6 maanden is de klaring van omeprazol laag door het geringe vermogen om omeprazol te metaboliseren.

### **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 H<sub>2</sub>-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 (E-464)  
Talk (E-553b)  
Titaniumdioxide (E-171)  
Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (E-339 ii)  
Natriumlaurylsulfaat (E487)  
Polysorbaat 80 (E433)  
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer  
Triëthylcitraat (E-1505)

#### Capsulemantel

Gelatine (E441)  
Titaniumdioxide (E-171)  
Drukinkt (zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide en shellak)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Fles: 3 jaar

Houdbaarheidsperiode nadat de fles de eerste keer werd geopend: 100 dagen.

Al/Al -Blisterverpakking: 18 maanden

PVC-PVDC/Al -Blisterverpakking: 2 jaar

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

Fles: Er zijn geen speciale bewaarcondities. De fles zorgvuldig gesloten houden om de inhoud tegen vocht te beschermen.

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

PVC-PVDC/Al-Blisterverpakking: Bewaren beneden 30 °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: 14, 28, 90 en 100 capsules.

Al/Al-blisterverpakking: 14 en 28 capsules.

PVC-PVDC/Al-blisterverpakking: 14, 28 en 30 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**

Pensa Pharma AB  
Norrandsgatan 10  
111 43 Stockholm  
Zweden

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

Omeprazol Pensa 10 mg – RVG 120589  
Omeprazol Pensa 20 mg – RVG 120590  
Omeprazol Pensa 40 mg – RVG 120591

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 mei 2017

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

Gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 7: 12 april 2021

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