

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pedippi 1 mg/ml, poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 mg/ml: Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 1 mg omeprazol. Na reconstitutie bevat iedere flacon 90ml suspensie waarvan tenminste 75 ml suspensie beschikbaar is voor toediening.

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere ml suspensie bevat natrium-methyl-parahydroxybenzoaat (E219) 2,3 mg, maltitol (E965) 272 mg, natriumbenzoaat (E211) 5 mg, natrium 17,2 mg en kalium 54,3 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie

Poeder in dop: Wit / gebroken wit / lichtgeel poeder.

Poeder in fles: Wit / gebroken wit / lichtgeel poeder. Kan donkere deeltjes bevatten door de zoetstof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 *Therapeutische indicaties*

Omeprazol orale suspensie is geïndiceerd voor:

Pediatrische patiënten

Kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 maanden

- Behandeling van refluxoesofagitis
- Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte

4.2 *Dosering en wijze van toediening*

Dosering

Pediatrische patiënten

Kinderen in de leeftijd van 1 tot 12 maanden

Behandeling van refluxoesofagitis

Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte

De aanbevolen dosering is als volgt*:

Leeftijd	Lichaamsgewicht	Dosering
1 maand tot 12 maanden oud	≤ 10 kg	1 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal per dag. Pedippi 1 mg/ml, poeder voor orale suspensie is voor patiënten met een gewicht van ≥ 2 kg tot ≤ 5 kg.*

* Individuele doseringen ≤ 2 ml worden niet geïndiceerd.

* Omeprazol 2 mg/ml orale suspensie is beschikbaar voor pediatrische patiënten met een gewicht van > 5 tot ≤ 10 kg.

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.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Omeprazol orale suspensie moet op een lege maag worden ingenomen, tenminste 30 minuten voor een maaltijd. Om het innemen van dit medicijn bij jonge kinderen makkelijker te maken, mag de suspensie met een kleine hoeveelheid melk (niet meer dan 10-15 ml) verdund worden. Dien het medicijn direct toe na het mixen. Controleer of de volledige dosis door het kind is ingenomen en wacht dan minstens 30 minuten met het geven van voeding. De orale suspensie mag niet met andere voedingsmiddelen dan melk verdund of gemixt worden omdat dit de effectiviteit van het medicijn kan beïnvloeden.

Voorzorgsmaatregelen bij het toedienen of gebruik van het geneesmiddel

Omeprazol poeder voor orale suspensie vereist reconstitutie (samenstelling) vóór het oraal toedienen. Voor instructies over de reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

Voor instructies over de toediening via nasogastrische (NG) of percutane endoscopische gastrostomie (PEG) sondes, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 genoemde hulpstoffen of voor gesubstitueerde benzimidazolen.

Net als andere protonpompremmers (PPI's) 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.

Gelijktijdige toediening van protonpompremmers met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische monitoring (bijvoorbeeld viral load) in combinatie met verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van omeprazol 20 mg dient niet te worden overschreden.

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 aanvang of beëindiging van behandeling met omeprazol moet met de mogelijkheid van interacties met via CYP2C19 gemetaboliseerde geneesmiddelen rekening worden gehouden. 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.

Hypomagnesiëmie

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 met een protonpompremmer en op gezette tijden tijdens de behandeling.

Risico op fracturen

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. Observatoire 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.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties waaronder het Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse, medicijnreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gerapporteerd en zelden, respectievelijk in verband met behandeling

met omeprazol.

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

Nierinsufficiëntie

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 chromogranine A (CgA) niveau kan interfereren met het onderzoek naar neuro-endocriene tumoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet de behandeling met Omeprazol minstens 5 dagen worden stopgezet voor de CgA metingen (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, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

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

Dit geneesmiddel bevat 17,2 mg (0,75 mmol) natrium per ml of 86mg (3,75 mmol) natrium per 5 ml dosis, gelijk (voor een 5 ml dosis) aan 4,3% van de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen maximum dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 54,3 mg (1,39 mmol) kalium per ml of 271,5 mg (6,95 mmol) kalium per 5 ml dosis. Dit dient in overweging genomen te worden bij patiënten met verminderde nierfunctie of patiënten die een gecontroleerd kaliumdieet volgen.

Dit geneesmiddel bevat natrium-methyl-parahydroxybenzoesaat, dat allergische reacties kan veroorzaken (mogelijk vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat 5 mg natriumbenzoaat per 1 ml. Toename van bilirubinemie door de verdringing van albumine kan neonatale geelzucht verergeren, die zich kan ontwikkelen tot kernicterus (niet-geconjugeerde bilirubineafzettingen in het hersenweefsel).

Dit geneesmiddel bevat maltitol. Patiënten met zeldzame erfelijkheidsproblemen zoals fructose-intolerantie moeten dit medicijn niet innemen.

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 nemen af in geval van tegelijkertijd toedienen met omeprazol.

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

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

De gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal 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 eenmaal 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 eenmaal 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 monitoring 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 onderhoudsdosis) en omeprazol (80 mg per dag, oraal) resulterend in een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel van gemiddeld 46% en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie van gemiddeld 16%. Observationale en klinische studies rapporteerden inconsistente resultaten ten aanzien van de klinische implicaties van een PK/PD interactie van omeprazol in de vorm van ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel te worden 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.

Werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

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

Cilostazol

Omeprazol, toegediend in een cross-over studie in doses van 40 mg aan gezonde vrijwilligers, veroorzaakte een stijging van de C_{max} en AUC van cilostazol van respectievelijk 18% en 26%, en een stijging van de C_{max} 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 monitoren en, indien de fenytoïne dosering wordt aangepast, om na afloop van de behandeling met omeprazol de fenytoïneconcentratie opnieuw te monitoren 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 tacrolimusconcentratie in het serum gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol. Een versterkte monitoring van de concentraties van tacrolimus, alsmede van de nierfunctie (creatinine klaring) moet uitgevoerd worden, en indien nodig een dosisaanpassing van tacrolimus.

Methotrexaat

Bij sommige patiënten is een toename van methotrexaat niveaus gerapporteerd, bij gelijktijdige toediening met protonpompremmers. Wanneer een hoge dosis methotrexaat wordt toegediend, kan tijdelijk stoppen van de behandeling met omeprazol worden overwogen.

Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

Remmers 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 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 ernstige leverinsufficiëntie 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

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door middel van orale toediening, duiden niet op gevolgen voor wat betreft de vruchtbaarheid.

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

Omeprazol orale suspensie heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals 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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Ernstige huidreacties waaronder het Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), medicijnreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gerapporteerd in verband met behandeling met omeprazol (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen in tabel

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen of werden vermoed tijdens de klinische studies en na het in de handel brengen van omeprazol. Geen enkele bijwerking hield verband met de dosering. Onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en naar Systeem/orgaanklasse (SOC).

De frequentieclassen 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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	

Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingstoornissen	
Zelden:	Hyponatriëmie
Onbekend:	Hypomagnesiëmie; ernstige hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook worden geassocieerd met hypokaliëmie.
Psychische aandoeningen	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Rusteloosheid, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressief gedrag, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Verandering van smaak
Oogaandoeningen	
Zelden:	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, fundusklier poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candida-infecties
Onbekend:	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een al bestaande leveraandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
Zelden:	Haaruitval, lichtgevoeligheid, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), medicijnreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Zeer zelden:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Onbekend:	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.

Melden 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 waren van tijdelijke aard en er zijn geen ernstige gevolgen gerapporteerd. De eliminatiesnelheid bleef ongewijzigd (eerste orde kinetiek) bij verhoogde doses. De behandeling (indien nodig) is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen bij zuurgerelateerde afwijkingen en gastro-oesofageale reflux, 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 enzym H⁺ K⁺-ATPase, de zuurpomp, remt. Dit effect op de laatste stap van de maagzuurvorming is dosisafhankelijk en zorgt voor een zeer effectieve remming van zowel de basale zuursecretie als de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulus.

Farmacodynamische effecten

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

Effect op de maagzuursecretie

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

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

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

Tijdens de behandeling met omeprazol is geen tachyfylaxie waargenomen.

Effect op *H. Pylori*

H. pylori wordt in verband gebracht met ulcus pepticum, waaronder maagzweren en ulcus duodeni. *H. pylori* speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van gastritis. Samen met maagzuur speelt *H. pylori* een belangrijke rol bij de ontwikkeling van ulcus pepticum. *H. pylori* speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van atrofische gastritis wat 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 van 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 darmbacteriën 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 en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

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-endocrine tumoren verstoren.

Beschikbare bewijzen 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 enterochromaffin-like cellen (ECL-cellen) gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrine-spiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Pediatrie 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 (GORZ) werden de kinderen behandeld met 0,5, 1,0 of 1,5 mg omeprazol/kg. De frequentie van braken/regurgitatie 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* eradicatie percentage: 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 opzichte van de dyspeptische symptomen. Dit onderzoek heeft geen gegevens opgeleverd voor kinderen jonger dan 4 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omeprazol is zuur-labiel en wordt daarom toegediend in omeprazol orale suspensie als een gebufferde suspensie. De buffer beschermt omeprazol tegen zuurdegradatie en faciliteert daardoor de absorptie. Absorptie van omeprazol gaat snel, met piekplasmaniveaus van ongeveer 30 minuten na toediening. Absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm en is over het algemeen voltooid binnen 3-6 uur. In een biologische beschikbaarheidsstudie verminderde de toediening met voedsel (melk) de absorptie met ongeveer 20%. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) na een enkelvoudige orale dosis omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaalde eenmaal daagse 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 eenmaal daagse 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 eenmaal daagse orale toediening. Omeprazol wordt tussen twee doses door volledig uit het plasma geëlimineerd en heeft niet de neiging om te accumuleren bij eenmaal daagse 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/Niet-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 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

Nierinsufficiëntie

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

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 celhyperplasie 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

Natriumwaterstofcarbonaat (E500)

Kaliumwaterstofcarbonaat (E501)

Natriumalgiinaat (E401)

Maltitol (E965)

Mannitol (E421)
Sucralose (E955)
Xanthaangom (E415)
Natuurlijke aardbeiensmaak met maltodextrine (Maïs), zetmeelnatriumoctenylsuccinaat (E1450) en azijnzuur (E260)
Titaniumdioxide (E171)
Natriumbenzoaat (E211)
Natrium-methyl-parahydroxybenzoaat (E219)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Droge poeders: 2 jaar.

Geconstitueerde suspensie: 28 dagen.

De geconstitueerde suspensie dient in de koelkast bewaard te worden (2°C - 8°C). Bewaren in de originele verpakking om het geneesmiddel te beschermen tegen licht. Houd de fles goed gesloten. Het kan maximaal 2 van de 28 dagen buiten de koelkast beneden 25°C worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Droge poeders: 'Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur' en 'bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht'.

Bewaren van de geconstitueerde suspensie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige plastic (PET) fles gevuld met poeder met een rode afsluitdop van polypropyleen (PP) en een rode ingesloten mengschijf van polypropyleen (PP) met poeder, alles in een gesloten aluminium foliezak.

Elke fles bevat 47 g poeder voor orale suspensie. Eenmaal gereconstitueerd bevat de fles 90 ml orale suspensie.

Iedere verpakking bevat ook een ondoorzichtige PP orale doseerspuit (5 ml, met inhoudsmarkeringen op iedere 1 ml en kleine markeringen op iedere 0,1 ml) met witte HDPE-zuiger, een kleurloze, transparante LDPE-spuitadapter en een grijze PP vervangingsdop.

Verpakking: 1 of 2 flessen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale instructies voor reconstitutie, toediening en afvalverwijdering

Het wordt aanbevolen dat een apotheker of andere zorgprofessional de omeprazol orale suspensie constitueert alvorens het ter hand te stellen aan de gebruiker. Na reconstitutie bevat iedere flacon 90 ml suspensie waarvan tenminste 75 ml suspensie beschikbaar is voor toediening.

Bereiding en inname van de suspensie

De fles heeft een twee-compartimenten-systeem met zowel poeder in de dop als in de fles. De twee poeders moeten eerst gemengd te worden en pas daarna dient er water toegevoegd te worden. Er zal een rode mengschijf in het geneesmiddel vallen om de poeders beter te mengen en ook om de geconstitueerde suspensie te mengen na de toevoeging van water. De rode mengschijf moet altijd in de fles blijven. De rode dop wordt na reconstitutie vervangen door de grijze dop.

INSTRUCTIES VOOR INITIËLE RECONSTITUTIE:

Samenvoeging van de poeders uit de dop en de fles

- Schud de fles 10 seconden om het poeder los te maken.
- Draai de rode dop tegen de klok in (zie pijl op dop) totdat de verzegeling verbroken is. Het poeder uit de rode dop zal in de fles vallen.
- Draai de rode dop terug in de originele positie en draai hem goed vast.

Reconstitutie van het poeder

- Schud de fles 10 seconden stevig om de poeders te mengen.
- Tik de bodem van de fles drie keer op een hard horizontaal oppervlak om er zeker van te zijn dat al het poeder in de fles zit en niets meer in de dop.
- Verwijder de rode dop van de fles.
- Voeg met behulp van een geschikte maatbeker 64 ml water toe (tot aan de lijn met de pijl op het etiket).
- Draai de rode dop goed vast op de fles en schud de fles 30 seconden stevig.

Plaatsing van spuitadapter

- Verwijder de rode dop en rode ring en gooi ze weg.
- Steek de kleurloze, transparante spuitadapter in de fles en sluit de fles af met de grijze schroefdop.
- Laat gedurende vijftien minuten staan om de uiteindelijke consistentie te bereiken.

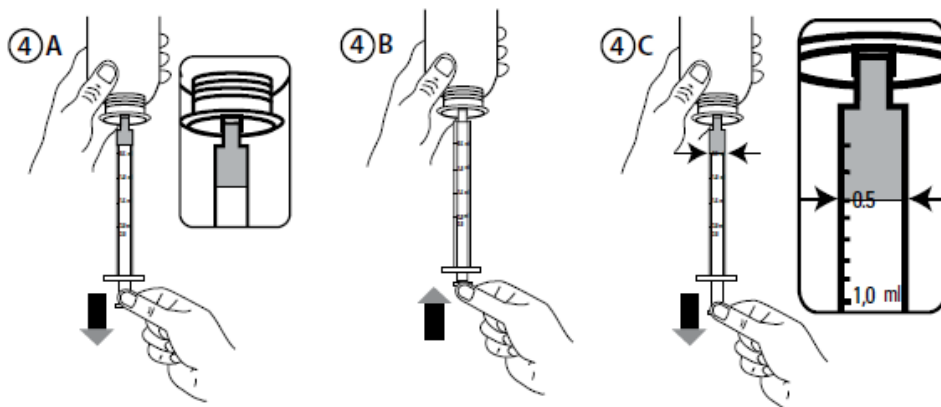
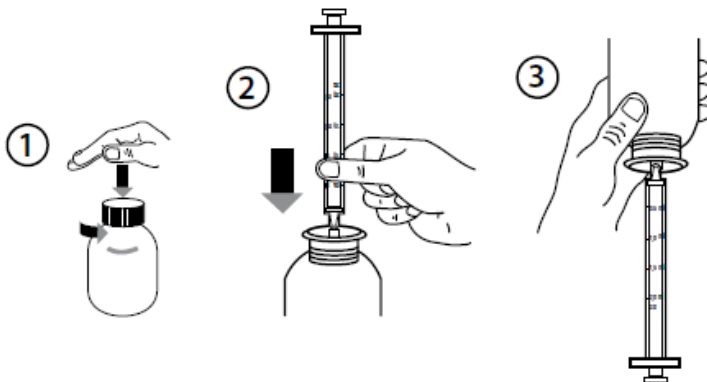
De geconstitueerde suspensie is wit / gebroken wit / bruinachtig. Het kan donkere deeltjes bevatten door de zoetstof.

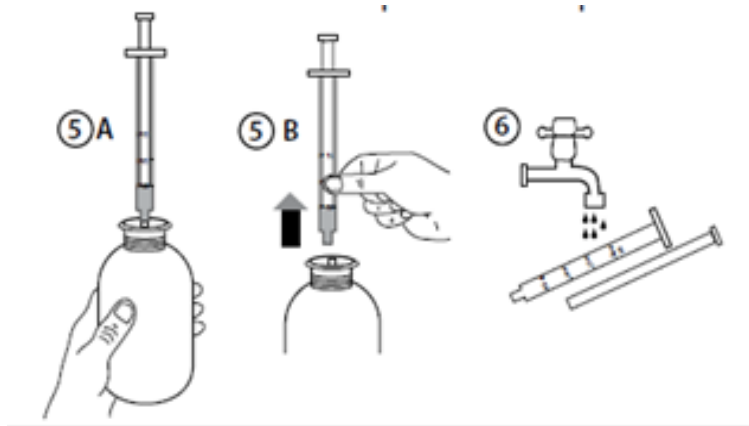
HET AFMETEN VAN UW DOSERING:

Instructies voor het gebruiken van de spuit

1. Direct voor ieder gebruik dient u de fles 20 seconden te schudden
2. Druk om de fles te openen de grijze dop omlaag en draai deze tegen de klok in (Figuur 1). Verwijder het witte gedeelte van de dop niet.
3. Pak de spuit en steek deze in de spuitadapter (Figuur 2).
4. Draai de fles op z'n kop (Figuur 3).
5. Vul de spuit met een kleine hoeveelheid suspensie door de zuiger omlaag te trekken (Figuur 4A). Druk dan de zuiger weer omhoog om mogelijke luchtbelletjes te verwijderen (Figuur 4B). Trek tenslotte de zuiger omlaag tot de inhoudsmarkering overeenkomt met de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid milliliters (ml). De platte bovenkant van de zuiger moet gelijk staan aan de voorgeschreven hoeveelheid

- op de inhoudsmarkering. (Figuur 4C).
6. Draai de fles weer rechtop (Figuur 5A).
 7. Haal de spuit uit de spuitadapter (Figuur 5B).
 8. Steek het uiteinde van de spuit in de mond van de patiënt en duw de zuiger langzaam terug om het geneesmiddel toe te dienen. De suspensie zal in het begin langzaam vrijgegeven worden en zal er vervolgens steeds sneller uitkomen door de verminderde weerstand in de punt van de spuit.
 9. Spoel de spuit na gebruik met water en laat deze drogen voor hergebruik (Figuur 6).
 10. Sluit de fles af met de plastic grijze schroefdop - laat de spuitadapter in de fles.
- Opmerking: De rode plastic mengschijf blijft tijdens gebruik altijd in de suspensie; probeer deze niet te verwijderen.





INSTRUCTIES VOOR TOEDIENING VIA NASOGASTRISCHE (NG) OF PERCUTANE ENDOSCOPISCHE GASTROSTOMIE (PEG) SONDES:

Zorg dat de ingaande voedingssonde vrij is van obstructies voor toediening.

1. Spoel de ingaande sonde met 5 ml water
2. Dien de vereiste dosis omeprazol orale suspensie toe met een geschikte maatbeker.
3. Spoel de ingaande sonde na met 5 ml water

Dit product is compatibel met gebruik met polyurethaan en PVC nasogastrische (NG) en percutane endoscopische gastrostomie (PEG) sondes in de maten 6 Fr tot 16 Fr. Voor de sondes met de kleinste diameter (6 Fr) kan een kleiner spoelvolumen van 2 ml gebruikt worden om het gebruik bij heel jonge kinderen te ondersteunen die niet te veel vloeistof mogen binnenkrijgen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Xeolas Pharmaceuticals Limited
Hamilton Building
DCU, Glasnevin
Dublin 9
Ierland

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

RVG 129738

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST