

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omeprazol Polpharma 40 mg, poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon met poeder voor oplossing voor infusie bevat 42,6 mg omeprazolnatrium overeenkomend met 40 mg omeprazol. 1 ml van de bereide oplossing voor infusie bevat 0,426 mg omeprazolnatrium, overeenkomend met 0,40 mg omeprazol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.
Wit of nagenoeg wit droog poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Omeprazol Polpharma voor intraveneus gebruik is geïndiceerd als alternatief voor orale behandeling bij de volgende indicaties.

Volwassenen

- 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Alternatief voor orale behandeling

Voor patiënten voor wie orale toediening van geneesmiddelen niet geschikt is, wordt een eenmaaldaagse dosis Omeprazol Polpharma aanbevolen. Voor patiënten die lijden aan het Zollinger-

Ellison syndroom wordt in eerste instantie een eenmaaldaagse intraveneuze dosis Omeprazol Polpharma van 60 mg aanbevolen. Mogelijk zijn hogere dagelijkse doses nodig, en de dosering dient individueel te worden aangepast. Bij een dosering van meer dan 60 mg Omeprazol Polpharma per dag moet deze worden verdeeld over tweemaal per dag te geven doses.

Omeprazol Polpharma dient gedurende 20-30 minuten via een intraveneus infuus te worden toegediend.

Zie rubriek 6.6 voor aanwijzingen voor de reconstitutie van het product vóór toediening.

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 10-20 mg mogelijk voldoende (zie rubriek 5.2).

Ouderen (> 65 jaar oud)

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

Kinderen

Er is beperkte ervaring met het intraveneus gebruik van Omeprazol Polpharma bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor omeprazol, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de 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 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.

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

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

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. Observatieve 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 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.

Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Omeprazol Polpharma ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

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 Polpharma 40 mg stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Dit product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

De volledige inhoud van elke injectieflacon moet worden opgelost en verdund - zie rubriek 6.6. Met natrium in verdunningsmiddel moet rekening worden gehouden bij de berekening van het totale natriumgehalte in de bereide verdunning. Raadpleeg de productinformatie van de fabrikant voor gedetailleerde informatie over het natriumgehalte in het verdunningsmiddel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

Werkzame stoffen met pH-afhankelijke absorptie

Vanwege de verminderde hoeveelheid zuur in de maag door behandeling met omeprazol, kan de absorptie van geneesmiddelen waarbij de absorptie afhankelijk is van de pH in de maag toe- of afnemen.

Nelfinavir, atazanavir

De plasmaconcentraties van nelfinavir en atazanavir verminderen bij gelijktijdige toediening van omeprazol.

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

De gelijktijdige toediening van omeprazol met atazanavir 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 bejaarde patiënten toegediend wordt. Therapeutische controle van digoxine moet dan versterkt worden.

Clopidogrel

In een crossover klinische studie werden clopidogrel alleen (300 mg loading dose, gevolgd door 75 mg/dag) en clopidogrel met omeprazol (80 mg tegelijk met clopidogrel) gedurende 5 dagen toegediend. De blootstelling aan de actieve metabooliet van clopidogrel was afgenomen met 46% (dag 1) en 42% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Gemiddelde remming van plaatjesaggregatie (IPA) was verminderd met 47% (24 uur) en 30% (dag 5) toen clopidogrel en omeprazol tegelijk werden toegediend. Een andere studie liet zien dat door toediening van clopidogrel en omeprazol op verschillende tijdstippen de interactie, die waarschijnlijk wordt gedreven door het remmende effect van omeprazol op CYP2C19, niet kon worden voorkomen. Rapportages van observationele en klinische studies zijn inconsistent wat betreft de klinische implicaties van deze FK/FD interactie op ernstige cardiovasculaire events.

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 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 (creatinineklaring) 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 afgebroken. Gelijktijdige behandeling met voriconazol resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Omdat hoge doses omeprazol goed worden verdragen, is aanpassing van de omeprazoldosis over het algemeen niet vereist. Aanpassing van de dosis dient echter wel te worden overwogen bij patiënten met een ernstige 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 Zwangerschap en borstvoeding

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.

Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft waarschijnlijk geen gevolgen voor de zuigeling bij gebruik van therapeutische doses.

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

Omeprazol Polpharma heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. 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

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

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen of werden vermoed tijdens de klinische studies en na het in de handel brengen van omeprazol. Geen enkele bijwerking hield verband met de dosering.

Onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en naar Systeem/orgaanklasse (SOC). De frequentieklassen zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SOC/frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoelighedsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reacties/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	Hyponatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)
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:	Duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, Fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candida-infecties, 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
Zeer zelden:	Erythema multiforme, stevens-johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse
Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms:	Heup, pols of wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)
Zelden:	Artralgie, myalgie
Zeer zelden:	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Malaise, perifeer oedeem
Zelden:	Verhoogde transpiratie

In geïsoleerde gevallen van patiënten die in kritieke toestand verkeerden en die intraveneus zijn behandeld met omeprazol is irreversibele aantasting van het gezichtsvermogen gerapporteerd. Dit was met name het geval bij hoge doses, maar er is geen oorzakelijk verband aangetoond.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van overdoseringen met omeprazol bij mensen. In de literatuur zijn doses tot 560 mg beschreven en er is een aantal gevallen gerapporteerd van eenmalige doses tot 2400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis). Misselijkheid, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn 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 is indien nodig symptomatisch.

Tijdens klinische studies zijn intraveneuze doses van maximaal 270 mg per dag en maximaal 650 mg over drie dagen toegediend zonder dat dosisgerelateerde bijwerkingen zijn geconstateerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 aan de hand van het effect van omeprazol op de maagzuursecretie.

Effect op de maagzuursecretie

Intraveneus toegediend omeprazol leidt tot een dosisafhankelijke remming van maagzuursecretie bij de mens. Teneinde onmiddellijk een vergelijkbare afname van de intragastrische zuurgraad te verkrijgen als na herhaalde orale toediening van 20 mg wordt een eerste intraveneuze dosis van 40 mg aanbevolen. Dit leidt tot een onmiddellijke afname van de intragastrische zuurgraad en een gemiddelde afname van ongeveer 90% over 24 uur voor zowel de iv-injectie als het iv-infuus.

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 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.

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 gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol is voor 97% gebonden aan plasma-eiwit.

Metabolisme

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 metabolisierders 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 metabolisierders 5 tot 10 keer hoger dan bij individuen met een functionerend CYP2C19-enzym (uitgebreide metabolisierders). De gemiddelde piekconcentraties in het plasma waren ook hoger (3 tot 5 keer). Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van omeprazol.

Eliminatie

Na een enkelvoudige dosis is de totale plasmaklaring ongeveer 30-40 l/uur. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is over het algemeen korter dan een uur, zowel na enkelvoudige als herhaalde eenmaaldaagse 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 dosis omeprazol wordt als metabolieten uitgescheiden via de urine. Het resterende gedeelte wordt uitgescheiden in de feces, voornamelijk via de gal.

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

Verminderde leverfunctie

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.

Verminderde nierfunctie

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

Ouderen

Bij ouderen wordt omeprazol iets minder snel gemetaboliseerd (75-79 jaar oud).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens levenslange onderzoeken met ratten die werden behandeld met omeprazol zijn gastrische ECL celhyperplasie en ECL cel carcinoïden 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

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Dinatriumedetaat dihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende verpakkingen: 2 jaar.

Gereconstitueerde oplossing:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 25°C na reconstitutie met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie, en gedurende 6 uur bij 25°C na reconstitutie met glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt tenzij het is gereconstitueerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor oplossing voor infusie:

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 25°C.

Bereide oplossing:

Voor bewaarcondities voor de bereide oplossing, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Omeprazol Polpharma 40 mg poeder voor oplossing voor infusie: 1 en 5 injectieflacon(s) per verpakking. Het betreft een kleurloze, type I glazen injectieflacon van 15 ml met een beschermkapje dat bestaat uit 2 componenten: een aluminium frame en een stopper van chlorobutyl rubber.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De volledige inhoud van een injectieflacon dient in ongeveer 5 ml te worden opgelost en onmiddellijk daarna te worden verdund tot 100 ml. Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie moet worden gebruikt. De stabiliteit van omeprazol wordt beïnvloed door de pH van de oplossing voor infusie. Daarom dienen geen andere oplosmiddelen of hoeveelheden te worden gebruikt voor verdunning.

Bereiding

1. Zuig met een spuit 5 ml infuusoplossing uit de 100 ml infuusfles of infuuszak.
2. Voeg deze hoeveelheid toe aan de injectieflacon met het gevriesdroogde omeprazol. Het geheel goed mengen zodat alle omeprazol oplost.
3. Zuig de omeprazoloplossing terug in de spuit.
4. Breng de oplossing over naar de infuusfles of infuuszak.
5. Herhaal stap 1-4 om ervoor te zorgen dat alle omeprazol wordt overgebracht van de injectieflacon naar de infuuszak of infuusfles.

Alternatieve bereiding voor infusen in flexibele containers

1. Gebruik een tweezijdige transfernaald en bevestig deze aan het injectiemembraan van de infuuszak. Bevestig het andere uiteinde van de naald aan de injectieflacon met het gevriesdroogde omeprazol.
2. Los het omeprazol op door de infuusoplossing heen en weer te pompen tussen de infuuszak en de injectieflacon.
3. Zorg ervoor dat alle omeprazol wordt opgelost.

De oplossing voor infusie dient gedurende 20-30 minuten via een intraveneus infuus te worden toegediend.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19, Pelplińska Str., 83-200 Starogard Gdański, Polen

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

RVG 34322

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

Datum verlening van de vergunning: 12.09.2007
Datum hernieuwing van de verlenging: 14.12.2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 8 maart 2020