

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1 - 1

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omeprazol CF 10 mg, maagsapresistente capsules, hard  
Omeprazol CF 20 mg, maagsapresistente capsules, hard  
Omeprazol CF 40 mg, maagsapresistente capsules, hard

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Omeprazol CF 10 mg capsule: één capsule bevat 10 mg omeprazol.  
Omeprazol CF 20 mg capsule: één capsule bevat 20 mg omeprazol.  
Omeprazol CF 40 mg capsule: één capsule bevat 40 mg omeprazol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

- Elke 10 mg capsule bevat 51 tot 58 mg sucrose
- Elke 20 mg capsule bevat 102 tot 116 mg sucrose
- Elke 40 mg capsule bevat 203 tot 233 mg sucrose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard

Omeprazol CF 10 mg capsule: ondoorzichtig witte capsule met opdruk "OM 10" met gebroken witte tot crèmekleurige ronde microkorrels.

Omeprazol CF 20 mg capsule: ondoorzichtig witte capsule met opdruk "OM 20" met gebroken witte tot crèmekleurige ronde microkorrels.

Omeprazol CF 40 mg capsule: ondoorzichtig witte capsule met opdruk "OM 40" met gebroken witte tot crèmekleurige ronde microkorrels.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Omeprazol CF maagsapresistente capsules, hard, zijn geïndiceerd voor gebruik bij:

##### Volwassenen

- behandeling van ulcus duodeni
- preventie van recidieven van ulcus duodeni
- behandeling van maagzweren
- preventie van recidieven van maagzweren

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 2</b>

- 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

#### Pediatrische populatie

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

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

##### *Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar*

- in combinatie met antibiotica, voor de behandeling van ulcus duodeni die zijn veroorzaakt door *H. Pylori*

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

### Dosering bij volwassenen

#### *Behandeling van ulcus duodeni*

De aanbevolen dosis bij patiënten met een actieve zweer in de twaalfvingerige darm is eenmaal daags 20 mg Omeprazol CF. De meeste patiënten genezen binnen twee weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daaropvolgende behandelingsperiode van twee weken. Voor patiënten met een hardnekkige zweer in de twaalfvingerige darm wordt eenmaal daags 40 mg Omeprazol CF aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen vier weken.

#### *Preventie van recidieven van ulcus duodeni*

Voor de preventie van recidieven van een zweer in de twaalfvingerige darm bij patiënten die niet geïnfecteerd zijn met *H. pylori* of indien eradicatie van *H. pylori* niet mogelijk is, wordt eenmaal daags 20 mg Omeprazol CF aanbevolen. Voor sommige patiënten kan een dagelijkse dosis van 10 mg voldoende zijn. Indien de behandeling niet aanslaat, kan de dosis worden verhoogd naar 40 mg.

#### *Behandeling van maagzweren*

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 20 mg Omeprazol CF. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daarop volgende behandelingsperiode van vier weken. Voor patiënten met een hardnekkige maagzweer wordt eenmaal daags 40 mg Omeprazol CF aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen acht weken.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 3</b>

#### *Preventie van recidieven van maagzweren*

Voor de preventie van recidieven van een hardnekkige maagzweer wordt eenmaal daags 20 mg Omeprazol CF aanbevolen. Deze dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags 40 mg Omeprazol CF.

#### *Eradicatie van H. pylori bij ulcus pepticum*

Voor het uitroeien van *H. pylori* moet bij de keuze van antibiotica rekening worden gehouden met de mate waarin de individuele patiënt deze geneesmiddelen verdraagt. Daarnaast moeten de nationale, regionale en lokale resistentiepatronen en behandelingsrichtlijnen in acht worden genomen.

- Omeprazol CF 20 mg + claritromycine 500 mg + amoxicilline 1.000 mg, elk tweemaal daags gedurende een week, of
- Omeprazol CF 20 mg + claritromycine 250 mg (of 500 mg) + metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), elk tweemaal daags gedurende een week, of
- eenmaal daags Omeprazol CF 40 mg in combinatie met amoxicilline 500 mg en metronidazol 400 mg, (of 500 mg of tinidazol 500 mg), beide driemaal daags, gedurende een week.

Voor alle behandelingen geldt dat de behandeling na voltooiing mag worden herhaald als de patiënt nog steeds *H. pylori*-positief is.

#### *Behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's*

Voor de behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's wordt eenmaal daags 20 mg Omeprazol CF aanbevolen. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daarop volgende behandelingsperiode van vier weken.

#### *Preventie bij risicopatiënten van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's*

Voor de preventie van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's bij risicopatiënten (leeftijd > 60, voorgeschiedenis van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm, voorgeschiedenis van bloedingen in het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal) wordt eenmaal daags 20 mg Omeprazol CF aanbevolen.

#### *Behandeling van refluxoesofagitis*

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 20 mg Omeprazol CF. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daarop volgende behandelingsperiode van vier weken.

Voor patiënten met ernstige oesofagitis wordt eenmaal daags 40 mg Omeprazol CF aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen acht weken.

#### *Onderhoudsbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis*

Voor de langetermijnbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis wordt eenmaal daags 10 mg Omeprazol CF aanbevolen. Deze dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags 20-40 mg Omeprazol CF.

#### *Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 4</b>

De aanbevolen dosis is dagelijks 20 mg Omeprazol CF. Het is mogelijk dat patiënten al goed reageren op 10 mg per dag. Daarom moet de dosering per patiënt worden bepaald.

Als de symptomen nog niet zijn verdwenen na een behandeling met dagelijks 20 mg Omeprazol CF gedurende vier weken moet de patiënt nader worden onderzocht.

#### *Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom*

Voor patiënten met het Zollinger-Ellison syndroom moet de dosering per persoon worden bepaald en moet de behandeling worden voortgezet zolang dit klinisch noodzakelijk is. De aanbevolen dosis is in eerste instantie dagelijks 60 mg Omeprazol CF. Bij alle patiënten met een ernstige aandoening en die onvoldoende reageerden op andere behandelingen konden de symptomen doeltreffend onder controle worden gebracht met dagelijkse doseringen van 20-120 mg Omeprazol CF, en bij meer dan 90% van deze patiënten konden hiermee de symptomen onder controle worden gehouden. Bij een dosering van meer dan 80 mg Omeprazol CF per dag moet deze worden gehalveerd en tweemaal daags worden gegeven.

#### Dosering bij kinderen

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

##### *Behandeling van refluxoesofagitis*

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

De aanbevolen dosering is als volgt:

Leeftijd	Gewicht	Dosering
$\geq 1$ jaar oud	10-20 kg	Eenmaal daags 10 mg. De dosis kan indien nodig worden verhoogd tot eenmaal daags 20 mg.
$\geq 2$ jaar oud	> 20 kg	Eenmaal daags 20 mg. De dosis kan indien nodig worden verhoogd tot eenmaal daags 40 mg.

*Refluxoesofagitis*: de behandelingsduur bedraagt 4-8 weken.

*Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte*: de behandelingsduur bedraagt 2-4 weken. Als de symptomen na een behandelingsperiode van 2-4 weken nog niet zijn verdwenen, dan moet de patiënt nader worden onderzocht.

##### *Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar*

##### *Behandeling van een zweer in de twaalfvingerige darm veroorzaakt door *H. pylori**

Bij de keuze van een geschikte combinatiebehandeling moet rekening worden gehouden met de officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële resistentie, behandelingsduur (over het algemeen 7 dagen, maar soms 14 dagen), en het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

De behandeling moet onder toezicht van een specialist staan.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Gewicht	Dosering
15-30 kg	Combinatie met twee antibiotica: Omeprazol CF 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 5</b>

	lichaamsgewicht en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, alle drie gelijktijdig tweemaal daags toegediend gedurende een week
31-40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Omeprazol CF 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, alle drie tweemaal daags toegediend gedurende een week
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Omeprazol CF 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg, alle drie tweemaal daags toegediend gedurende een week

### Speciale patiëntengroepen

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Verminderde leverfunctie*

Voor patiënten met een verminderde leverfunctie is een dagelijkse dosis van 10-20 mg mogelijk voldoende (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen (> 65 jaar oud)*

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

### Wijze van toediening

Aanbevolen wordt om Omeprazol CF capsules 's ochtends in te nemen, bij voorkeur zonder voedsel, en in zijn geheel door te slikken met een half glas water. Niet op de capsules kauwen en de capsules niet verpulveren.

#### *Voor patiënten met slikproblemen en kinderen die alleen halfvast voedsel kunnen drinken of doorslikken*

De patiënten kunnen de capsule openen en de inhoud ervan doorslikken met een half glas water of na menging met een licht zure vloeistof zoals vruchtensap of appelmoes of met niet-koolzuurhoudend water. Men moet de patiënten aanraden om de dispersie onmiddellijk in te nemen (of binnen een half uur), en vóór het drinken altijd goed te roeren, daarna met een half glas water te spoelen en dit leeg te drinken. Patiënten kunnen eventueel ook op de capsule zuigen en de korrels doorslikken met een half glas water. Patiënten mogen niet kauwen op de maagsapresistente korrels.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Omeprazol mag, net als andere protonpompremmers (PPI's), niet gelijktijdig met nelfinavir worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In geval van alarmerende verschijnselen (bijvoorbeeld significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk overgeven, dysfagie, braken van bloed of zwarte ontlasting) en bij een (vermoedelijke) maagzweer, moet een maligne aandoening worden uitgesloten aangezien de behandeling de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 6</b>

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 controle (bijvoorbeeld *viral load*) in combinatie met een verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van omeprazol 20 mg mag niet 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 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.

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* (zie rubriek 5.1).

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

#### *Risico op fracturen van de heup, pols en wervelkolom*

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 risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

#### *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 (bijvoorbeeld diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1 - 7

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

### *Interferentie met laboratoriumtesten*

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

### *Nierfunctie verminderd*

Acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die omeprazol gebruiken en kan op elk moment tijdens de behandeling met omeprazol optreden (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierfalen.

Bij vermoedelijke TIN dient de behandeling met omeprazol te worden stopgezet en dient onmiddellijk een passende behandeling te worden ingesteld.

### Hulpstoffen

Omeprazol CF 10 mg/20 mg/40 mg, maagsapresistente capsules, hard, bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

#### *Werkzame stoffen met pH-afhankelijke absorptie*

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

#### *Nelfinavir, atazanavir*

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

De gelijktijdige toediening van omeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (eenmaal daags 40 mg) vermindert de gemiddelde nelfinavir

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 8</b>

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 (eenmaal daags 40 mg) 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 (eenmaal daags 20 mg) 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 controle van digoxine moet dan versterkt worden.

#### *Clopidogrel*

In een cross-over klinische studie werden clopidogrel alleen (300 mg aanvangsdosis, 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 bestanddelen*

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 systemische 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 doseringen van 40 mg aan gezonde vrijwilligers, veroorzaakte een stijging van de  $C_{max}$  en AUC van cilostazol van respectievelijk 18% en 26%, en voor één van zijn werkzame metaboolieten met respectievelijk 29% en 69%.

#### *Fenytoïne*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 9</b>

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 of 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 werden verdragen, is aanpassing van de omeprazoldosis in 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 of 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 1000 blootstellingen) duiden niet op bijwerkingen van omeprazol op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeboren kind. Omeprazol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

#### Borstvoeding

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 10</b>

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 CF 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 (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 systeem/orgaanklasse. De frequentieklassen zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse/frequentie	Bijwerking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reacties/shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden:	Hyponatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4)
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Rusteloosheid, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressief gedrag, hallucinaties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Verandering van smaak
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden:	Wazig zien
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms:	Duizeligheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden:	Bronchospasme
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	Disk: NB/090026	Rev. 12.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	-----------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 11</b>

Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candida-infecties
Niet bekend:	Microscopische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een bestaande leveraandoening
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms:	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
Zelden:	Haaruitval, lichtgevoeligheid
Zeer zelden:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse
Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms:	Heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)
Zelden:	Artralgie, myalgie
Zeer zelden:	Spierzwakte
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zelden:	Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms:	Malaise, perifeer oedeem
Zelden:	Verhoogde transpiratie

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid van omeprazol is onderzocht bij 310 kinderen met een aan maagzuur gerelateerde aandoening in de leeftijd van 0 tot 16 jaar. 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 groei.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van overdoseringen met omeprazol bij de mens. 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,

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 12</b>

braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn zijn gerapporteerd. Ook apathie, depressie en verwardheid zijn in een aantal gevallen beschreven.

De beschreven symptomen in verband met omeprazol overdosis waren van tijdelijke aard en er zijn geen ernstige gevolgen gerapporteerd. De eliminatiesnelheid bleef ongewijzigd (eerste-ordekinetiek) bij verhoogde doses. De behandeling is indien nodig symptomatisch.

## 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 kanaaltjes binnen de pariëtale cel, waar het enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase, 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  $\geq$  3 in de maag bij patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm gedurende gemiddeld 17 uur van de periode van 24 uur.

Als gevolg van een verminderde maagzuursecretie en een verminderde zuurgraad in de maag reduceert/normaliseert omeprazol op dosisafhankelijke wijze de blootstelling aan zuur van de slokdarm van patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte.

De remming van maagzuursecretie is gerelateerd aan de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve (AUC) van omeprazol en niet aan de daadwerkelijke plasmaconcentratie op een bepaald moment.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 13</b>

Tijdens de behandeling met omeprazol is geen tachyfylixie 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.

Tweevoudige behandelingen werden onderzocht en minder werkzaam bevonden dan drievoudige behandelingen. Deze kunnen echter worden overwogen in gevallen waarin bekende overgevoeligheid het gebruik van een drievoudige combinatie uitsluit.

#### *Andere effecten gerelateerd aan zuurremming*

Tijdens langetermijnbehandeling is een enigszins verhoogde frequentie van maagkliercysten gerapporteerd. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van een duidelijke 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.

#### Pediatrische populatie

Tijdens een niet-gecontroleerd onderzoek onder kinderen (tussen de 1 en 16 jaar) met ernstige reflux-oesofagitis 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 oud met klinisch vastgestelde gastro-oesofageale refluxziekte werden de kinderen behandeld met 0,5, 1,0 of 1,5 mg omeprazol/kg. De frequentie van braken/opspijngen nam na acht weken behandeling met 50% af, ongeacht de dosis.

#### *Eradicatie van Helicobacter pylori bij kinderen:*

Een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (Héliot onderzoek) heeft uitgewezen dat omeprazol in combinatie met twee antibiotica (amoxicilline en claritromycine) veilig en werkzaam is bij 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 14</b>

amoxicilline + claritromycine. Er was echter geen bewijs voor klinisch voordeel ten aanzien van dyspeptische symptomen. Dit onderzoek heeft geen gegevens opgeleverd voor kinderen jonger dan 4 jaar.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Omeprazol en omeprazolmagnesium zijn zuur-labiel en worden daarom oraal toegediend in de vorm van maagsapersistent granulaat in capsules of tabletten. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1-2 uur na toediening piekconcentraties in het plasma ontstaan. Absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm en is over het algemeen binnen 3-6 uur voltooid. Gelijktijdige inname van voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) na een enkelvoudige orale dosis omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaalde eenmaaldaagse toediening neemt de biologische beschikbaarheid toe tot ongeveer 60%.

### Distributie

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

### Biotransformatie

Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem (CYP). Het metabolisme van omeprazol is grotendeels afhankelijk van het polymorf tot expressie gebrachte CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma. Het resterende deel is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de grote affiniteit van omeprazol voor CYP2C19 is er een kans op competitieve remming en metabole geneesmiddelinteracties met andere substraten voor CYP2C19. Door de lage affiniteit met CYP3A4 heeft omeprazol echter geen kans 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 functioneel CYP2C19-enzym. Deze mensen worden slechte metabolisateurs 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 metabolisateurs 5 tot 10 maal hoger dan bij individuen met een functionerend CYP2C19-enzym (uitgebreide metabolisateurs). De gemiddelde piekplasmaconcentraties in het plasma waren ook hoger (3 tot 5 maal). Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van omeprazol.

### Eliminatie

De plasma eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is over het algemeen korter dan één uur, zowel na eenmalige als na herhaalde, orale, eenmaaldaagse toediening. Omeprazol wordt tussen doseringen volledig uit het plasma geëlimineerd en heeft niet de neiging om te accumuleren bij eenmaaldaagse toediening. Bijna 80% van een orale dosis omeprazol wordt als metaboliet 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-lineaire dosis-AUC-verband na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid wordt veroorzaakt door een afname van het eerste doorgang (first-pass) metabolisme

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 15</b>

en de systemische klaring, waarschijnlijk als gevolg van de remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of de metabolieten (bijvoorbeeld 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).

##### *Pediatrische populatie*

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 de 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 H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, 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**

#### *Capsule-inhoud:*

Suikerbolletjes (bestaande uit maïszetmeel en sucrose)

Natriumlaurylsulfaat

Dinatriumwaterstoffosfaat

Mannitol (E421)

Hypromellose

Macrogol 6000

Talk

Polysorbaat 80

Titaandioxide (E171)

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 16</b>

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (bevat natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80)

*Capsulewand:*

Gelatine

Titaandioxide (E171)

*Drukinkt voor capsulewand:*

Schellak glaze, gedeeltelijk veresterd

Zwart ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol

Ammoniumhydroxide

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

## 6.3 Houdbaarheid

OPA/Al/PVC-Al blister: 3 jaar

HDPE fles:

4 jaar (5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 en 105 capsules)

2 jaar (250 capsules)

HDPE fles, na eerste opening:

Omeprazol CF 10 en 40 mg, maagsapresistente capsules, hard: 100 dagen

Omeprazol CF 20 mg, maagsapresistente capsules, hard: 105 dagen

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakking: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

HDPE fles: de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Omeprazol CF 10 mg en 40 mg:

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakking:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 en 500 capsules

HDPE fles met silicagel droogmiddel in het polypropyleen deksel:

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 100 capsules

Omeprazol CF 20 mg:

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakking:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 en 500 capsules

HDPE fles met silicagel droogmiddel in het polypropyleen deksel:

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 105 en 250 (ziekenhuisverpakking) capsules

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
Omeprazol CF, maagsapresistente capsules, hard	<i>combined</i>	
omeprazol		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 - 17</b>

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- Omeprazol CF 10 mg, maagsapresistente capsules, hard      RVG 102162
- Omeprazol CF 20 mg, maagsapresistente capsules, hard      RVG 102164
- Omeprazol CF 40 mg, maagsapresistente capsules, hard      RVG 102165

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

Datum eerste verlening van de vergunning: 17 april 2008  
Datum van laatste verlenging: 17 december 2012

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 10 maart 2023

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 03-2023	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/090026	<b>Rev.</b> 12.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------