

1. LEGEMIDLETS NAVN

Omeprazol Sandoz 10 mg enterokapsel, hard
Omeprazol Sandoz 20 mg enterokapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Omeprazol Sandoz 10 mg kapsler: én kapsel inneholder 10 mg omeprazol.
Omeprazol Sandoz 20 mg kapsler: én kapsel inneholder 20 mg omeprazol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

- Hver 10 mg omeprazolkapsel inneholder 51 til 58 mg sukrose
- Hver 20 mg omeprazolkapsel inneholder 102 til 116 mg sukrose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard

Omeprazol Sandoz 10 mg kapsler: Opak, gul, størrelse nr. 3 kapsel som inneholder offwhite til kremhvite runde mikrogranula

Omeprazol Sandoz 20 mg kapsler: Opak, gul, størrelse nr. 2 kapsel som inneholder offwhite til kremhvite runde mikrogranula

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Omeprazol Sandoz er indisert for:

Voksne

- Behandling av duodenalsår
- Profylakse mot residiv av duodenalsår
- Behandling av magesår
- Profylakse mot residiv av magesår
- I kombinasjon med egnet antibiotika, eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ved peptisk sykdom
- Behandling av NSAID-relaterte mage- og duodenalsår
- Profylakse mot NSAID-relaterte mage- og duodenalsår hos risikopasienter
- Behandling av refluksøsofagitt
- Langtidsbehandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt
- Behandling av symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Pediatrisk populasjon

Barn over 1 års alder og ≥ 10 kg

- Behandling av refluksøsofagitt
- Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal reflukssykdom

Barn og unge over 4 år

- I kombinasjon med antibiotika til behandling av duodenalsår forårsaket av *H. pylori*

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Behandling av duodenalsår

Anbefalt dose til pasienter med aktive duodenalsår er Omeprazol Sandoz 20 mg én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppnås tilheling innen to uker. For de pasientene som ikke har fått fullstendig tilheling etter initiell behandling, vil tilheling vanligvis skje i løpet av ytterligere to ukers behandlingsperiode. Hos pasienter med duodenalsår som responderer dårlig, anbefales 40 mg Omeprazol Sandoz én gang daglig, og tilheling oppnås vanligvis innen fire uker.

Profylakse mot residiv av duodenalsår

For å forebygge residiv av duodenalsår hos *H. pylori*-negative pasienter, eller når *H. pylori*-eradikering ikke er mulig, er anbefalt dose av Omeprazol Sandoz 20 mg én gang daglig. Hos noen pasienter er det nok med 10 mg daglig. Ved terapisivikt kan dosen økes til 40 mg daglig.

Behandling av magesår

Anbefalt dose er Omeprazol Sandoz 20 mg én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppnås tilheling innen fire uker. For de pasientene som ikke har fått fullstendig tilheling etter initiell behandling, vil tilheling vanligvis skje i løpet av ytterligere fire ukers behandlingsperiode. Hos pasienter med magesår som responderer dårlig, anbefales 40 mg Omeprazol Sandoz én gang daglig, og tilheling oppnås vanligvis innen 8 uker.

Profylakse mot residiv av magesår

For å hindre residiv hos pasienter med lite responsive magesår, er anbefalt dose av Omeprazol Sandoz 20 mg én gang daglig. Om nødvendig kan dosen økes til Omeprazol Sandoz 40 mg én gang daglig.

*Eradikering av *H. pylori* ved peptisk sykdom*

For eradikering av *H. pylori*, bør valg av antibiotika ta i betraktning legemiddeltoleransen til den individuelle pasient, og bør tilpasses nasjonale, regionale og lokale resistensmønstre og retningslinjer for behandling.

- Omeprazol Sandoz 20 mg + klaritromycin 500 mg + amoksisillin 1000 mg, hver to ganger daglig i en uke, eller
- Omeprazol Sandoz 20 mg + klaritromycin 250 mg (alternativt 500 mg) + metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), hver to ganger daglig i en uke eller
- Omeprazol Sandoz 40 mg én gang daglig sammen med amoksisillin 500 mg og metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), hver tre ganger daglig i en uke

Alle regimer kan gjentas dersom pasienten fortsatt er *H. pylori*-positiv.

Behandling av NSAID-relaterte mage- og duodenalsår

For behandling av NSAID-assosierte mage- og duodenalsår, er anbefalt dose Omeprazol Sandoz 20 mg én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppnås tilheling innen fire uker. For de pasientene som ikke har fått fullstendig tilheling etter initiell behandling, vil tilheling vanligvis skje i løpet av en ytterligere fire ukers behandlingsperiode.

Profylakse mot NSAID-relaterte mage- og duodenalsår hos risikopasienter

Til forebygging av NSAID-assosierte mage- og duodenalsår hos risikopasienter (alder > 60, tidligere mage- og duodenalsår, tidligere blødning fra øvre GI-traktus) er anbefalt dose Omeprazol Sandoz 20 mg én gang daglig.

Behandling av refluksøsofagitt

Anbefalt dose er Omeprazol Sandoz 20 mg én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppnås tilheling innen fire uker. For de pasientene som ikke har fått fullstendig tilheling etter initiell behandling, vil tilheling vanligvis skje i løpet av ytterligere fire ukers behandlingsperiode. Hos pasienter med alvorlig øsofagitt, anbefales 40 mg Omeprazol Sandoz én gang daglig, og tilheling oppnås vanligvis innen åtte uker.

Langtidsbehandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt

For langtidsbehandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt er anbefalt dose Omeprazol Sandoz 10 mg én gang daglig. Om nødvendig kan dosen økes til Omeprazol Sandoz 20-40 mg én gang daglig.

Behandling av symptomatisk gastroøsofageal refleksykdom

Anbefalt dose er Omeprazol Sandoz 20 mg én gang daglig. Pasienter kan respondere adekvat på 10 mg daglig, derfor bør individuell dosering vurderes. Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter fire ukers behandling med Omeprazol Sandoz 20 mg daglig, anbefales ytterligere utredning.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Hos pasienter med Zollinger-Ellisons syndrom må dosen justeres individuelt og behandlingen fortsette så lenge det er klinisk indisert. Anbefalt startdose er Omeprazol Sandoz 60 mg én gang daglig. Alle pasienter med alvorlig sykdom og dårlig respons på annen behandling er blitt effektivt kontrollert og mer enn 90 % av pasientene står fast på Omeprazol Sandoz doser 20-120 mg daglig. Når dosen overgår Omeprazol Sandoz 80 mg daglig, bør dosen deles og gis to ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Barn over 1 års alder og ≥ 10 kg

Behandling av refluksøsofagitt

Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal refleksykdom

Doseringsanbefalingene er som følger:

Alder	Vekt	Dosering
≥ 1 års alder	10-20 kg	10 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 20 mg én gang daglig om nødvendig
≥ 2 års alder	>20 kg	20 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 40 mg én gang daglig om nødvendig

Refluksøsofagitt: Behandlingstiden er 4-8 uker.

Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal refleksykdom:

Behandlingstiden er 2-4 uker. Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter 2-4 uker bør pasienten utredes ytterligere.

Barn og unge over 4 år

*Behandling av duodenalsår forårsaket av *H. pylori**

For å velge passende kombinasjonsterapi, bør offisielle nasjonale, regionale og lokale retningslinjer med hensyn til bakteriell resistens, behandlingsvarighet (vanligvis 7 dager, men noen ganger opptil 14 dager) og egnet bruk av antibakterielle midler tas i betraktning.

Behandlingen bør overvåkes av spesialist.

Doseringsanbefalingene er som følger:

Vekt	Dosering
15-30 kg	Kombinasjon av to antibiotika: Omeprazol Sandoz 10 mg, amoksisillin 25 mg/kg kroppsvekt og klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvekt administreres sammen to ganger daglig i én uke
31-40 kg	Kombinasjon av to antibiotika: Omeprazol Sandoz 20 mg, amoksisillin 750 mg og klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvekt administreres to ganger daglig i én uke
>40 kg	Kombinasjon av to antibiotika: Omeprazol Sandoz 20 mg, amoksisillin 1g og klaritromycin 500 mg administreres to ganger daglig i én uke

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan en daglig dose på 10–20 mg være tilstrekkelig (se pkt. 5.2).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Det anbefales å ta Omeprazol Sandoz om morgenen, svelget hel med et halvt glass vann. Kapslene må ikke tygges eller knuses.

For pasienter med svelgevansker og for barn som kan drikke eller svelge halvfast mat

Pasienten kan åpne kapselen og svelge innholdet med et halvt glass vann eller blande innholdet med lett sur væske, f. eks. yoghurt, fruktjuice eller eplemos. Pasienter bør informeres om at en slik dispersjon bør inntas umiddelbart (eller innen 30 minutter) og alltid røres rett før den drikkes og skylles ned med et halvt glass vann.

Alternativt kan pasienten suge på kapselen og svelge kornene med et halvt glass vann. De enterodrasjerte kornene må ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, substituerte benzimidazoler eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Omeprazol, som andre protonpumpehemmere (PPI), må ikke brukes samtidig med nefinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom det er alarmsymptomer (f. eks. betydelig, utilsiktet vekttap, residiverende oppkast, dysfagi, hematemese eller melena) og når magesår er mistenkt eller påvist, bør malignitet utelukkes, siden behandling kan lindre symptomene og forsinke diagnosen.

Samtidig administrasjon av atazanavir og protonpumpehemmere anbefales ikke (se avsnitt 4.5). Hvis det anses for uunngåelig å kombinere atazanavir med en protonpumpehemmer, anbefales nøye klinisk

overvåkning (f. eks. virusbelastning) i kombinasjon med en økning i atazanavirdosen til 400 mg med 100 mg ritonavir, og det bør ikke gis høyere dose av omeprazol enn 20 mg.

Omeprazol, som alle syrehemmende medisiner, kan redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør vurderes hos pasienter med reduserte lagre eller risikofaktorer for redusert vitamin B12-absorpsjon som får langtidsbehandling.

Omeprazol er en CYP2C19-hemmer. Ved oppstart eller avslutning av behandling med omeprazol, må potensielle interaksjoner med legemidler som metaboliseres gjennom CYP2C19 vurderes. Det er observert en interaksjon mellom klopidoogrel og omeprazol (se avsnitt 4.5). Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er usikker. Som en forholdsregel bør kombinasjonen av omeprazol og klopidoogrel unngås.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere, som omeprazol, i minst tre måneder og i de fleste tilfeller i et år. Alvorlige tegn på hypomagnesemi slik som utmattelse, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikulær arytmi kan oppstå, men de kan begynne snikende og dermed overses. Hos de fleste pasientene ga magnesiumerstatning og seponering av protonpumpehemmeren bedring av tilstanden.

For pasienter som forventes å bruke en protonpumpehemmer over lengre tid, eller som tar protonpumpehemmere samtidig med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivået før oppstart og med jevne mellomrom under behandling med protonpumpehemmer.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i henholdsvis svært sjeldne og sjeldne tilfeller i forbindelse med omeprazolbehandling.

Protonpumpehemmere, særlig ved bruk av høye doser og over lang tid (> 1 år), kan gi noe økning i risiko for hofte-, håndledds- og ryggradsbrudd. Dette gjelder hovedsakelig hos eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den samlede risikoen for brudd med 10-40 %. En del av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør få behandling i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer, og bør ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Omeprazol Sandoz bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med Omeprazol Sandoz stoppes minst 5 dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Nedsatt nyrefunksjon

Akutt tubulointerstitiell nefritt (TIN) har vært observert hos pasienter som tar omeprazol, og kan oppstå når som helst under behandling med omeprazol (se pkt. 4.8). Akutt tubulointerstitiell nefritt kan utvikle seg til nyresvikt.

Omeprazol skal seponeres ved mistanke om TIN, og egnet behandling skal iverksettes umiddelbart.

Noen barn med kronisk sykdom kan ha behov for langtidsbehandling, men dette er ikke anbefalt.

Behandling med protonpumpehemmere kan føre til lett økt risiko for gastrointestinale infeksjoner som *Salmonella* og *Campylobacter*, og hos sykehusinnlagte pasienter muligens også *Clostridium difficile* (se avsnitt 5.1).

Som med all langtidsbehandling, særlig når behandlingsperioden overstiger 1 år, bør pasientene holdes under regelmessig kontroll.

Dette legemidlet inneholder sukrose og natrium

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose/galaktose-malabsorpsjon eller sukrase/isomaltase-insuffisiens, bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av omeprazol på andre legemidlers farmakokinetikk

Legemidler med pH-avhengig absorpsjon

Den reduserte intragastriske surhetsgraden under behandling med omeprazol kan øke eller redusere absorpsjonen av legemidler som er avhengig av gastrisk pH for absorpsjon.

Nelfinavir, atazanavir

Plasmanivåer av nelfinavir og atazanavir reduseres ved samtidig administrasjon av omeprazol.

Samtidig administrasjon av omeprazol og nelfinavir er kontraindisert (se avsnitt 4.3). Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) reduserer gjennomsnittlig eksponering for nelfinavir med ca. 40 % og gjennomsnittlig eksponering for den farmakologisk aktive metabolitten M8 ble redusert med ca. 75 – 90 %. Interaksjonen kan også omfatte hemming av CYP2C19.

Samtidig administrasjon av omeprazol og atazanavir anbefales ikke (se avsnitt 4.4). Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige, resulterte i 75 % reduksjon av eksponeringen for atazanavir. Økning av atazanavirdosen til 400 mg kompenserte ikke for virkningen av omeprazol på eksponeringen for atazanavir. Samtidig administrasjon av omeprazol (20 mg én gang daglig) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige resulterte i en reduksjon på omtrent 30 % i eksponering for atazanavir sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig.

Digoksin

Samtidig administrasjon av omeprazol (20 mg daglig) og digoksin til friske personer økte biotilgjengeligheten til digoksin med 10 %. Digoksintoksisitet er sjelden rapportert. Imidlertid bør det utvises forsiktighet når omeprazol gis i høye doser til eldre pasienter. Terapeutisk medikamentovervåkning av digoksin bør økes.

Klopidogrel

Resultater fra studier med friske personer har vist en farmakokinetisk (FK)/farmakodynamisk (FD) interaksjon mellom klopidogrel (300 mg startdose / 75 mg daglig vedlikeholdsdose) og omeprazol (80 mg daglig peroralt). Dette resulterte i redusert eksponering av den aktive metabolitten av klopidogrel med gjennomsnittlig 46 % og redusert maksimal hemming av (ADP-indusert) blodplateaggregasjon med gjennomsnittlig 16 %.

Motstridende data vedrørende de kliniske konsekvensene av FK/FD-interaksjon med omeprazol i form av større kardiovaskulære hendelser har blitt rapportert både fra observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forholdsregel frarådes samtidig bruk av omeprazol og klopidoogrel (se pkt. 4.4)

Andre legemidler

Absorpsjonen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol og itrakonazol er signifikant redusert, og dette kan nedsette den kliniske effekten. For posakonazol og erlotinib bør samtidig bruk unngås.

Legemidler som metaboliseres av CYP2C19

Omeprazol er en moderat hemmer av CYP2C19, det viktigste enzymet som metaboliserer omeprazol. Derfor vil metabolisering av andre aktive substanser som også metaboliseres av CYP2C19 også kunne være redusert og den systemiske eksponeringen for disse stoffene økt. Eksempler på slike legemidler er R-warfarin og andre K-vitaminantagonister, cilostazol, diazepam og fenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, gitt i doser på 40 mg til friske personer i en cross-overstudie, økte C_{max} og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og en av dens aktive metabolitter med henholdsvis 29 % og 69 %.

Fenytoin

Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonen av fenytoin i de første to ukene etter oppstart av omeprazolbehandling, og hvis fenytoindosen justeres må overvåkning og ytterligere dosejustering foretas når omeprazol seponeres.

Ukjent mekanisme

Saquinavir

Samtidig administrasjon av omeprazol og saquinavir/ritonavir resulterte i økt plasmakonsentrasjon med omtrent 70 % for saquinavir assosiert med god tolerabilitet hos HIV-infiserte pasienter.

Takrolimus

Samtidig administrasjon av omeprazol er rapportert å øke serumnivået av takrolimus. En styrket overvåkning av takrolimuskonsentrasjon og nyrefunksjon (kreatininclearance) bør iverksettes, og takrolimUSDosen justeres om nødvendig.

Metotreksat

Ved samtidig bruk av protonpumpehemmere og metotreksat, er det hos enkelte pasienter rapportert økt metotreksatnivå. Ved administrering av høye doser metotreksat kan midlertidig seponering av omeprazol være nødvendig.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til omeprazol

Hemmere av CYP2C19 og/eller CYP3A4

Siden omeprazol metaboliseres av CYP2C19 og CYP3A4, vil legemidler som er kjent for å hemme CYP2C19 eller CYP3A4 (slik som klaritromycin og vorikonazol) kunne føre til økt serumnivå av omeprazol ved å redusere metaboliseringsraten for omeprazol. Samtidig behandling med vorikonazol resulterte i mer enn en dobling av eksponeringen for omeprazol. Siden høye doser av omeprazol vanligvis tåles godt, er det sjelden nødvendig å justere dosen. Dosejustering bør imidlertid vurderes for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og dersom langtidsbehandling er indisert.

Indusere av CYP2C19 og/eller CYP3A4

Legemidler som er kjent for å indusere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (slik som rifampicin og johannesurt) kan føre til redusert serumnivå av omeprazol ved å øke metaboliseringsraten for omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Resultater av tre prospektive epidemiologiske studier (mer enn 1000 eksponerte utfall) viser ingen bivirkninger av omeprazol på svangerskapet eller helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Omeprazol kan brukes under svangerskap.

Amming

Omeprazol utskilles ut i morsmelk, men vil sannsynligvis ikke påvirke barnet når terapeutiske doser brukes.

Fertilitet

Dyrestudier med den racemiske blandingen omeprazol, administrert peroralt, indikerer ingen effekter med hensyn til fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Omeprazol Sandoz påvirker sannsynligvis ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser kan forekomme (se avsnitt 4.8). Dersom dette skjer bør pasienten ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De mest vanlige bivirkningene (1-10 % av pasientene) er hodepine, magesmerter, forstoppelse, diaré, flatulens og kvalme/oppkast.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), har blitt rapportert i forbindelse med behandling med omeprazol (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger er identifisert eller mistenkt under kliniske forsøk med omeprazol etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelatert. Bivirkninger listet opp under er klassifisert etter hyppighet og organklasser (SOC). Frekvenskategorier er definert etter følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

SOC/hyppighet	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni
Svært sjeldne:	Agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Overfølsomhetsreaksjoner f. Eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Sjeldne:	Hyponatremi

Ikke kjent	Hypomagnesemi, alvorlig hypomagnesemi kan resultere i hypokalsemi. Hypomagnesemi kan også assosieres med hypokalemi.
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Søvnløshet
Sjeldne:	Agitasjon, forvirring, depresjon
Svært sjeldne:	Aggresjon, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesi, søvnighet
Sjeldne:	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	
Sjeldne:	Uklart syn
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Sjeldne:	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Magesmerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, Kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)
Sjeldne:	Munntørrhet, stomatitt, gastrointestinal candidose
Ikke kjent:	Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Økte leverenzymer
Sjeldne:	Hepatitt med eller uten gulsott
Svært sjeldne:	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med leversykdom fra før
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Dermatitt, kløe, utslett, urtikaria
Sjeldne:	Alopeci, fotosensitivitet, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Svært sjeldne:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Ikke kjent:	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Hofte-, håndledds- og ryggradsbrudd (se pkt. 4.4)
Sjeldne:	Artralgi, myalgi
Svært sjeldne:	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne:	Tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Svært sjeldne:	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	

Mindre vanlige:	Sykdomsfølelse, perifere ødemer
Sjeldne:	Økt svetting

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til omeprazol er vurdert hos totalt 310 barn i alderen 0 til 16 år med syrerelatert sykdom. Det er begrensede langsiktige sikkerhetsdata fra 46 barn som fikk vedlikeholdsbehandling med omeprazol under en klinisk studie for alvorlig erosiv øsofagitt i opptil 749 dager. Bivirkningsprofilen var generelt den samme som for voksne både ved kort- og langvarig behandling. Det finnes ingen langtidsdata om effekten av omeprazolbehandling på pubertet og vekst.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon tilgjengelig om virkningen av overdosering av omeprazol hos mennesker. I litteraturen er det beskrevet doser på opptil 560 mg, og enkeltstående rapporter er mottatt om perorale enkeltdoser på opptil 2400 mg omeprazol (120-ganger den vanlig anbefalte kliniske dosen). Kvalme, oppkast, svimmelhet, magesmerter, diaré og hodepine er rapportert. Også apati, depresjon og forvirring er beskrevet i enkelttilfeller.

Symptomene som er beskrevet i forbindelse med overdosering av omeprazol, har vært forbigående, og det er ikke rapportert alvorlige utfall. Eliminasjonsraten var uendret (første ordens kinetikk) ved økte doser. Behandlingen er symptomatisk om nødvendig.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler mot syrerelaterte sykdommer, protonpumpehemmere, ATC-kode: A02B C01

Virkningsmekanisme

Omeprazol, en racemisk blanding av to enantiomerer reduserer magesyreutskillelsen gjennom en svært målrettet virkningsmekanisme. Det er en spesifikk hemmer av syrepumpen i parietalcellene. Den er hurtigvirkende og gir kontroll gjennom reversibel hemming av magesyreutskillelsen med dosering én gang daglig.

Omeprazol er en svak base og blir konsentrert og konvertert til aktiv form i det svært sure miljøet i de små intracellulære kanalene inne i parietalcellene, hvor den hemmer enzymet $H^+ K^+ -ATPase$ – syrepumpen. Denne effekten på det siste trinnet i magesyreproduksjonen er doseavhengig og gir svært effektiv hemming av både basal syresekresjon og stimulert syresekresjon, uansett stimulus.

Farmakodynamiske effekter:

Alle farmakodynamiske effekter som er observert kan forklares av omeprazols effekt på syresekresjonen.

Effekt på magesyresekresjon

Peroral dosering av omeprazol én gang daglig gir rask og effektiv hemming av syresekresjonen både dag og natt, med maksimal effekt oppnådd innen 4 dagers behandling. Med omeprazol 20 mg til pasienter med duodenalsår, opprettholdes gjennomsnittlig minst 80 % reduksjon i intragastrisk surhetsgrad i 24 timer, mens gjennomsnittlig reduksjon i maksimal syreutskillelse etter pentagastrinstimulering er omtrent 70 % 24 timer etter dosering.

Peroral dosering med omeprazol 20 mg opprettholder intragastrisk pH på ≥ 3 i gjennomsnittlig 17 timer i en 24-timers periode hos pasienter med duodenalsår.

Som en konsekvens av redusert syreutskillelse og intragastrisk surhet, vil omeprazol avhengig av dose, redusere/normalisere syreeksponeringen i øsofagus hos pasienter med gastroøsofageal reflukssykdom. Hemmingen av syresekresjonen er relatert til arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for omeprazol, og ikke til aktuell plasmakonsentrasjon på et gitt tidspunkt.

Det er ikke observert takyfylaksi under behandling med omeprazol.

Effekt på H. pylori

H. pylori er assosiert med peptisk sykdom, inkludert mage- og duodenale sår. *H. pylori* er en viktig faktor i utvikling av gastritt. *H. pylori* sammen med magesyre er viktige faktorer i utviklingen av peptisk ulcussykdom. *H. pylori* er en viktig faktor i utviklingen av atrofisk gastritt, som er assosiert med økt risiko for utvikling av cancer ventriculi.

Eradikering av *H. pylori* med omeprazol og antibiotika er assosiert med høy frekvens av tilheling og langvarig remisjon av magesår.

Dobbel behandling er testet og funnet mindre effektiv enn trippelkurer. De kan imidlertid vurderes i tilfeller hvor kjent overfølsomhet utelukker bruk av trippelbehandling.

Andre effekter relatert til syrehemming

Ved langtidsbehandling er gastriske glandelcyster rapportert noe hyppigere. Disse endringene er en fysiologisk konsekvens av uttalt hemming av syresekresjon. De er benigne og synes å være reversible.

Redusert surhetsgrad i magesekken uansett årsak, inkludert protonpumpehemmere, øker bakterietallet som normalt finnes i gastrointestinaltraktus. Behandling med syrereduserende legemidler kan føre til lett økt risiko for gastrointestinale infeksjoner som *Salmonella* og *Campylobacter*, og hos sykehusinnlagte pasienter muligens også *Clostridium difficile*.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster.

Publiserte litteraturreportar tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom 5 dager og 2 uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

Et økt antall ECL-celler, som muligens er relatert til det økte serumnivået av gastrin, er observert hos noen pasienter (både barn og voksne) under langvarig behandling med omeprazol. Disse funnene anses ikke å ha klinisk betydning.

Pediatrik populasjon

I en ikke-kontrollert studie av barn (1 til 16 års alder) med alvorlig refluksøsofagitt, bedret omeprazol øsofagitten hos 90 % av pasientene og det var signifikant reduksjon av reflukssymptomer ved doser på 0,7 til 1,4 mg/kg. I en enkeltblind studie ble barn i alderen 0 – 24 måneder med klinisk diagnostisert

gastroøsofageal refluks sykdom behandlet med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Frekvensen av oppkast/gulping gikk ned med 50 % etter 8 ukers behandling uansett dose.

Eradikering av Helicobacter pylori hos barn

En randomisert, dobbeltblind klinisk studie (Héliot studien) konkluderte med at omeprazol i kombinasjon med to antibiotika (amoksisillin og klaritromycin) var effektivt og hadde akseptabel sikkerhet ved behandling av *H. pylori*-infeksjon hos barn fra 4 år og eldre med gastritt:

Eradikasjonsfrekvens for *H. pylori*: 74,2 % (23/31 pasienter) med omeprazol + amoksisillin + klaritromycin versus 9,4 % (3/32 pasienter) med amoksisillin + klaritromycin. Imidlertid var det ingen bevis for noen klinisk fordel med hensyn til dyspepsisymptomer. Denne studien støtter ikke noen informasjon for barn under 4 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Omeprazol er syrelabil og administreres peroralt som enterisk belagte granula i kapsler. Absorpsjonen av omeprazol er rask, med maksimal plasmakonsentrasjonsnivå omtrent 1-2 timer etter inntak.

Absorpsjon av omeprazol skjer i tynntarmen og er vanligvis fullstendig innen 3-6 timer. Samtidig inntak av mat har ingen virkning på biotilgjengeligheten. Den systemiske tilgjengeligheten (biotilgjengeligheten) til en peroral enkeltdose omeprazol er omtrent 40 %. Etter gjentatt inntak én gang daglig, øker biotilgjengeligheten til omtrent 60 %.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet hos friske personer er omtrent 0,3 l/kg kroppsvekt. Omeprazol er 97 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Omeprazol metaboliseres fullstendig av cytokrom P450-systemet (CYP). Mesteparten av metabolismen er avhengig av den polymorft uttrykte CYP2C19 som er ansvarlig for dannelsen av hydroksymeprazol, hovedmetabolitten i plasma. Den gjenværende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av omeprazolsulfon. Som en konsekvens av høy affinitet av omeprazol til CYP2C19, er det mulighet for kompetitiv hemming og metabolske legemiddelinteraksjoner med andre substrater av CYP2C19. På grunn av lav affinitet til CYP3A4 har omeprazol imidlertid intet potensial for å hemme metabolismen av andre CYP3A4-substrater. I tillegg mangler omeprazol en hemmende effekt på de viktigste CYP-enzymene.

Omtrent 3 % av kaukasisk befolkning og 15-20 % av asiatisk befolkning mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme metaboliserere. Hos slike individer metaboliseres omeprazol hovedsakelig av CYP3A4. Etter gjentatt administrasjon én gang daglig av 20 mg omeprazol, var gjennomsnittlig AUC 5- til 10-ganger høyere hos langsomme metaboliserere enn hos individer som hadde et funksjonelt CYP2C19-enzym (raske metaboliserere). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon var også omtrent 3- til 5-ganger høyere. Disse funnene har ingen konsekvenser for doseringen av omeprazol.

Eliminasjon

Plasma halveringstid for omeprazol er vanligvis kortere enn en time både etter enkel og gjentatt peroral dosering én gang daglig. Omeprazol elimineres fullstendig fra plasma mellom dosene uten tendens til akkumulering ved dosering én gang daglig. Nesten 80 % av en peroral dose omeprazol skilles ut som metabolitter i urinen, det resterende i fæces, primært fra gallesekresjon.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC for omeprazol øker med gjentatt administrasjon. Denne økningen er doseavhengig og resulterer i et ikke-lineært dose-AUC forhold etter gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes reduksjon av førstepassasjemetabolisme og systemisk clearance, sannsynligvis forårsaket av

omeprazol og/eller dets metabolitter (f. eks. sulfonet) sin hemming av CYP2C19-enzymet. Ingen metabolitt har vist å ha noen virkning på magesyresekresjon.

Spesielle befolkningsgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Metaboliseringen av omeprazol hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er redusert, og fører til en økning i AUC. Omeprazol har ikke vist noen tendens til akkumulering med dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til omeprazol, inkludert systemisk biotilgjengelighet og eliminasjonsrate, er uendret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Metaboliseringsraten for omeprazol er noe redusert hos eldre individer (75-79 år).

Pediatrisk populasjon

Under behandling med anbefalte doser til barn fra 1 års alder, ble det funnet tilsvarende plasmakonsentrasjoner som hos voksne. Hos barn som er yngre enn 6 måneder, er omeprazolclearance lav på grunn av lav kapasitet for metabolisme av omeprazol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gastrisk ECL-cellehyperplasi og carcinoider er observert i livslange studier på rotter behandlet med omeprazol. Disse endringene er et resultat av vedvarende hypergastrinemi sekundært til syrehemming. Lignende funn er gjort etter behandling med H₂-reseptorantagonister, protonpumpehemmere og etter partiell fundektomi. Derfor skyldes ikke disse endringene noen direkte effekt av noe individuelt virkestoff.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold:

Sukkerkuler (består av maisstivelse og sukrose)

Natriumlaurylsulfat

Dinatriumfosfat

Mannitol

Hypromellose 6 cP

Makrogol 6000

Talkum

Polysorbat 80

Titandioksid (E 171)

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)

Kapselskall:

Gelatin

Kinolingult (E 104)

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

HDPE-flaske 250 kapsler (20 mg): 2 år

10 mg

HDPE-flaske: Brukes innen 100 dager etter anbrudd.

20 mg:

HDPE-flaske: Brukes innen 105 dager etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

OPA-Al-PVC/Al blisterpakning: Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

HDPE-flaske: Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Sett lokket godt på etter bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA-Al-PVC/Al blisterpakning.

10 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 kapsler, sykehuspakning på 500 kapsler.

20 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 kapsler, sykehuspakning på 500 kapsler.

HDPE-flaske med silikagel-tørkemiddel i polypropylenlokket.

10 mg: 5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 kapsler

20 mg: 5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 105, 250 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

10 mg: 09-6952

20 mg: 09-6953

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

11.11.2010/17.03.2015

10. OPPDATERINGSDATO

24.06.2023