

1. LEGEMIDLETS NAVN

Omeprazol Pensa 10 mg harde enterokapsler

Omeprazol Pensa 20 mg harde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg: Hver enterokapsel inneholder 10 mg omeprazol.

20 mg: Hver enterokapsel inneholder 20 mg omeprazol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

10 mg: hver enterokapsel inneholder 18,8 - 21,5 mg sakkarose.

20 mg: hver enterokapsel inneholder 37,6 - 43,0 mg sakkarose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard

Omeprazol Pensa 10 mg harde enterokapsler: Ugjennomsiktig hvit kapsel merket med "OM 10".

Inneholder hvit til lys beige runde granulat.

Kapselstørrelse 4 (lengde 14,5 mm)

Omeprazol Pensa 20 mg harde enterokapsler: Ugjennomsiktig hvit kapsel merket med "OM 20".

Inneholder hvit til lys beige runde granulat.

Kapselstørrelse 3 (lengde 15,8 mm)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Omeprazol Pensa harde enterokapsler er indisert for:

Voksne:

- Behandling av duodenalsår
- Profylakse mot residiv av duodenalsår
- Behandling av magesår
- Profylakse mot residiv av magesår
- I kombinasjon med riktig type antibiotika for bekjemping av *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) hos pasienter med magesårsykdom.
- Behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår
- Forebygging av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår hos risikopasienter
- Behandling av refluksøsofagitt
- Langsiktigbehandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt
- Symptomatisk behandling av gastroøsofageal reflukssykdom
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Pediatrisk bruk:

Barn som er over 1 år og som veier ≥ 10 kg:

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

Barn og ungdom over 4 år:

I kombinasjon med antibiotika ved behandling av duodenalsår forårsaket av *Helicobacter pylori*.

Behandling av refluks symptomer (f.eks. halsbrann, sure oppstøt) hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne:

Behandling av duodenalsår

Anbefalt dose for pasienter med aktiv ulcus duodeni er 20 mg Omeprazol Pensa én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppnås tilheling i løpet av to uker. For pasienter som ikke er fullstendig leget etter initialbehandlingen, oppnås tilheling vanligvis i løpet av en ytterligere to ukers behandlingsperiode. Hos pasienter med dårlig responderende ulcus duodeni anbefales 40 mg Omeprazol Pensa én gang daglig, og tilheling oppnås vanligvis i løpet av fire uker.

Profylakse mot residiv av duodenalsår

For å forebygge tilbakefall av ulcus duodeni hos *H. pylori*-negative pasienter eller når det ikke er mulig å bekjempe *H. pylori*, er anbefalt dose 20 mg Omeprazol Pensa én gang daglig. Hos enkelte pasienter kan en daglig dose på 10 mg være tilstrekkelig. Dersom behandlingen ikke er vellykket, kan dosen økes til 40 mg.

Behandling av magesår

Anbefalt dose er 20 mg Omeprazol Pensa én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppnås tilheling i løpet av fire uker. For pasienter som ikke er fullstendig leget etter initialbehandlingen, skjer tilheling vanligvis i løpet av en ytterligere fire ukers behandlingsperiode. Hos pasienter med dårlig responderende magesår anbefales 40 mg Omeprazol Pensa én gang daglig, og tilheling oppnås vanligvis i løpet av åtte uker.

Profylakse mot residiv av magesår

For å forebygge tilbakefall hos pasienter med dårlig responderende magesår er anbefalt dose 20 mg Omeprazol Pensa én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 40 mg Omeprazol Pensa én gang daglig.

*Bekjempelse av *H. Pylori* ved magesår sykdom*

For å bekjempe *H. pylori* bør det ved valg av antibiotika tas hensyn til den enkelte pasients legemiddeltoleranse, og behandlingen bør gjennomføres i samsvar med nasjonale, regionale og lokale resistensmønstre og retningslinjer for behandling.

- 20 mg Omeprazol Pensa + 500 mg clarithromycin + 1 000 mg amoksisillin, hver to ganger daglig i én uke, eller
- 20 mg Omeprazol Pensa + 250 mg clarithromycin (alternativt 500 mg) + 400 mg metronidazol (eller 500 mg eller 500 mg tinidazol), hver to ganger daglig i én uke, eller
- 40 mg Omeprazol Pensa én gang daglig sammen med 500 mg amoksisillin og 400 mg metronidazol (eller 500 mg eller 500 mg tinidazol), begge tre ganger daglig i én uke.

Hvis pasienten fortsatt er *H. pylori*-positiv ved hvert behandlingsregime kan behandlingen gjentas.

Behandling av NSAID-assosierte mage- og duodenalsår

Til behandling av NSAID-assosierte mage- og duodenalsår er anbefalt dose 20 mg Omeprazol Pensa én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppnås tilheling i løpet av fire uker. For pasienter som ikke er fullstendig leget etter initialbehandlingen, skjer tilheling vanligvis i løpet av en ytterligere fire ukers behandlingsperiode.

Forebygging av NSAID-assosierte mage- og duodenalsår hos risikopasienter

Til forebygging av NSAID-assosierte magesår eller ulcus duodeni hos risikopasienter (alder >60, tidligere historikk med mage- og duodenalsår, tidligere historikk med øvre gastrointestinal blødning) er anbefalt dose 20 mg Omeprazol Pensa én gang daglig.

Behandling av refluksøsofagitt

Anbefalt dose er 20 mg Omeprazol Pensa én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppnås tilheling i løpet av fire uker. For pasienter som ikke er fullstendig leget etter initialbehandlingen, skjer tilheling vanligvis i løpet av en ytterligere fire ukers behandlingsperiode.

Hos pasienter med alvorlig øsofagitt anbefales 40 mg Omeprazol Pensa én gang daglig, og tilheling oppnås vanligvis i løpet av åtte uker.

Langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt

Ved langvarig behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt er anbefalt dose 10 mg Omeprazol Pensa én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 20-40 mg Omeprazol Pensa én gang daglig.

Behandling av symptomatisk gastroøsofageal refleksykdom

Anbefalt dose er 20 mg Omeprazol Pensa daglig. Pasienter kan respondere adekvat på 10 mg daglig, derfor bør individuell dosejustering vurderes.

Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter fire ukers behandling med 20 mg Omeprazol Pensa daglig, anbefales ytterligere undersøkelse.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Hos pasienter med Zollinger-Ellisons syndrom bør dosen justeres individuelt og behandlingen fortsette så lenge det er klinisk indisert. Anbefalt initialdose er 60 mg Omeprazol Pensa daglig. Alle pasienter med alvorlig sykdom og inadekvat respons på annen behandling oppnådde effektivt sykdomskontroll, og mer enn 90 % av pasientene fikk doser på 20-120 mg daglig. Hvis dosen overskrider 80 mg Omeprazol Pensa daglig, bør dosen deles og gis to ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Barn over 1 år og som veier ≥ 10 kg:

Behandling av refluksøsofagitt

Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt (regurgitasjon) ved gastroøsofageal refleksykdom

Anbefalt dosering:

Alder	Vekt	Dosering
≥ 1 år	10–20 kg	10 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 20 mg én gang daglig ved behov.
≥ 2 år	>20 kg	20 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 40 mg én gang daglig ved behov.

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, må pasienten undersøkes ytterligere.

Barn og ungdom over 4 år

Behandling av duodenalsår forårsaket av Helicobacter pylori

Når riktig kombinasjonsbehandling skal velges, må det tas hensyn til offisielle, nasjonale, regionale og lokale retningslinjer med hensyn til bakterieresistens, behandlingens varighet (vanligvis 7 dager, men av og til opptil 14 dager) og riktig bruk av antibakterielle midler.

Behandlingen bør overvåkes av en spesialist.

Anbefalt dosering:

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

Spesielle pasientgrupper

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 at man tar Omeprazol Pensa-kapsler om morgenen, og at de svelges hele med et halvt glass vann. Enterokapslene må ikke tygges eller knuses.

Pasienter med svelgevansker og barn som kan drikke eller svelge halvt flytende føde

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 må, i likhet med andre protonpumpehemmere, ikke brukes sammen med nelfinavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved ethvert alarmsymptom (f.eks. signifikant utilsiktet vekttap, gjentatt oppkast, dysfagi, hematemese eller melena) og ved mistanke om eller konstatert magesår, må ondartethet utelukkes, da behandling kan døyve symptomene og forsinke diagnosen.

Det anbefales ikke å administrere atazanavir sammen med protonpumpehemmere (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjonen av atazanavir og en protonpumpehemmer vurderes som uunngåelig, anbefales tett klinisk overvåking (f.eks. virus load) i kombinasjon med en økning i dosen atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir; 20 mg omeprazol bør ikke overskrides.

I likhet med alle syreblokkerende medisiner kan omeprazol redusere opptaket av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) pga. hypo- eller aklorhydri. Dette bør tas i betraktning hos pasienter med redusert kroppslager eller risikofaktorer for redusert vitamin B₁₂-absorpsjon ved langvarig behandling. Omeprazol er en CYP2C19-hemmer. Når man starter eller avslutter behandling med omeprazol, må potensialet for interaksjoner med legemidler som metaboliseres via CYP2C19 vurderes. Det er observert interaksjon mellom klopidoogrel og omeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er usikker. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av omeprazol og klopidoogrel unngås.

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere som omeprazol i minst tre måneder og i de fleste tilfeller ett år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi, som tretthet, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikkelarytmi, kan oppstå, men de kan inntre gradvis og bli oversett. Hos de fleste rammede pasienter medførte magnesiumtilskudd og seponering av protonpumpehemmeren bedring av hypomagnesemien.

Hos pasienter med forventet langvarig behandling eller som tar protonpumpehemmere sammen med digoksin eller legemidler som kan gi hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivået før oppstart av behandling med protonpumpehemmere og regelmessig under behandling.

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

Protonpumpehemmere, spesielt ved bruk i høye doser og over lang tid (> 1 år), kan gi en liten økning i risikoen for hofte-, håndledds og ryggfraktur, hovedsakelig hos eldre eller i nærvær av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier indikerer at protonpumpehemmere kan øke samlet frakturrisiko med 10-40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med osteoporoserisiko bør få oppfølging i samsvar med gjeldende kliniske retningslinjer og bør ha adekvat 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 soleksponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Omeprazol Pensa 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 Pensa stoppes minst fem dager før måling av CgA (se punkt 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Enkelte barn med kronisk sykdom kan trenge langsiktig behandling, selv om det ikke anbefales.

Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en svak økning i risiko for gastrointestinale infeksjoner som Salmonella og Campylobacter og muligens også Clostridium difficile for pasienter innlagt på sykehus (se pkt. 5.1).

Som ved all langvarig behandling bør pasienter overvåkes regelmessig, spesielt hvis behandlingsperioden overskrider 1 år.

Sukrose

Dette legemidlet inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrose-isomaltase-svikt bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

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

Omeprazols effekt på andre virkestoffers farmakokinetikk

Virkestoffer med pH-avhengig absorpsjon

Den reduserte intragastriske aciditet ved behandling med omeprazol kan øke eller redusere absorpsjonen av aktive stoffer med gastrisk pH-avhengig absorpsjon.

Nelfinavir, atazanavir

Plasmanivåene av nelfinavir og atazanavir avtar ved samtidig administrasjon med omeprazol.

Samtidig administrasjon av omeprazol og nelfinavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) reduserte gjennomsnittlig nelfinavireksponering med ca. 40 %, og gjennomsnittlige eksponeringen av den farmakologisk aktive metabolitten M8 ble redusert med ca. 75-90 %. Interaksjonen kan også involvere CYP2C19-hemming.

Samtidig administrasjon av omeprazol og atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg en gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige førte til en 75 % reduksjon i atazanavireksponering. Økning av atazanavirdosen til 400 mg kompenserte ikke for omeprazols effekt på atazanavireksponering. Samtidig administrasjon av omeprazol (20 mg én gang daglig) og atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige førte til en reduksjon på ca. 30 % av atazanavireksponeringen sammenliknet med 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir én gang daglig.

Digoksin

Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoksin hos friske pasienter økte biotilgjengeligheten av digoksin med 10 %. Digoksintoksisitet er sjelden rapportert. Det bør imidlertid utvises forsiktighet når det gis høye doser omeprazol til eldre pasienter. Da bør terapeutisk legemiddelovervåking av digoksin forsterkes.

Klopidogrel

Resultater fra studier med friske personer har vist en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) 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) blodplateaggregering med gjennomsnittlig 16 %.

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

Andre virkestoffer

Absorpsjonen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol og itraconazol er betydelig redusert, og følgelig kan den kliniske effekten svekkes. For posakonazol og erlotinib bør samtidig bruk unngås.

Virkestoffer som metaboliseres av CYP2C19

Omeprazol er en moderat hemmer av CYP2C19, det viktigste enzymet for metabolisme av omeprazol. Dette kan redusere metabolismen av samtidige virkestoffer som også metaboliseres av CYP2C19 og den systemiske eksponeringen for disse stoffene kan økes. Eksempler på slike legemidler er R-warfarin og andre vitamin K-antagonister, cilostazol, diazepam og fenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, gitt i doser på 40 mg til friske personer i en crossoverstudie, økte C_{max} og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og en av de aktive metabolittene med henholdsvis 29 % og 69 %.

Fenytoin

Overvåking av fenytoinplasmakonsentrasjonen anbefales de to første ukene etter at omeprazolbehandling er initiert, og hvis fenytoindosen justeres, bør overvåking og en ytterligere dosejustering foretas når omeprazolbehandlingen avsluttes.

Ukjent mekanisme

Sakinavir

Samtidig administrasjon av omeprazol og sakinavir/ritonavir førte til økte plasmanivåer opp til ca. 70 % for sakinavir forbundet med god tolerabilitet hos HIV-smittede pasienter.

Takrolimus

Det er rapportert at samtidig administrasjon av omeprazol øker serumnivåene av takrolimus. En forsterket overvåking av takrolimuskonsentrasjoner så vel som nyrefunksjon (kreatininclearance) bør gjennomføres, og takrolimUSDosen må justeres ved behov.

Metotreksat

Metotreksatnivåer er rapportert å øke hos enkelte pasienter når det gis samtidig med protonpumpehemmere. Ved administrasjon av høydose metotreksat kan det være nødvendig å vurdere seponering av omeprazol.

Virkingen av andre virkestoffer på farmakokinetikken til omeprazol

Hemmere av CYP2C19 og/eller CYP3A4

Siden omeprazol metaboliseres av CYP2C19 og CYP3A4, kan virkestoffer som er kjent for å hemme CYP2C19 eller CYP3A4 (som klaritromycin og vorikonazol) føre til økte omeprazolserumnivåer ved at metabolismeratsen av omeprazol reduseres. Samtidig vorikonazolbehandling førte til mer enn dobling av omeprazoleksponeringen. Siden høye doser av omeprazol har blitt godt tolerert, er det generelt ikke nødvendig å justere omeprazoldosen. Dosejustering bør imidlertid vurderes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon og dersom langvarig behandling er indisert.

Induktorer av CYP2C19- og/eller CYP3A4

Aktive stoffer som er kjent for å inducere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge deler (som rifampicin og Johannesurt) kan føre til reduserte omeprazolserumnivåer ved å øke metabolismeratsen for omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Resultater fra tre prospektive epidemiologiske studier (mer enn 1000 eksponerte utfall) indikerer ingen bivirkninger av omeprazol på graviditet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Omeprazol kan brukes ved graviditet.

Amming

Omeprazol skilles ut i brystmelk, men vil neppe påvirke barnet ved bruk av terapeutiske doser.

Fertilitet

Dyrestudier med den racemiske blandingen, omeprazol, som administreres peroralt, indikerer ingen skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke sannsynlig at Omeprazol Pensa vil påvirke evnen til å kjøre motorkjøretøy eller bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser kan forekomme (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever slike bivirkninger skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert i forbindelse med omeprazolbehandling (se pkt. 4.4).

Tabulert liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er identifisert eller mistenkt i de kliniske studiene for omeprazol og etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelaterte.

Bivirkningene oppført nedenfor er klassifisert i henhold til hyppighet og organklasser (SOK). Følgende definisjoner er brukt ved frekvenskategorisering: 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 ut ifra tilgjengelig data)

SOK/ hyppighet	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	
Sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni
Svært sjeldne:	Agranulocytose, pancytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Sjeldne:	Overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Sjeldne:	Hyponatremi
Ikke kjent:	Hypomagnesemi, alvorlig hypomagnesemi kan føre til hypokalsemi. Hypomagnesemi kan også assosieres med hypokalemi.
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Mindre vanlige:	Insomni
Sjeldne:	Agitasjon, forvirring, depresjon

Svært sjeldne:	Aggresjon, hallusinasjoner
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesier, somnolence
Sjeldne:	Smaksforstyrrelser.
<i>Øyesykdommer</i>	
Sjeldne:	Uklart syn
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Mindre vanlige:	Vertigo
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Sjeldne:	Bronkospasme
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige:	Abdominalsmerte, forstoppelse, diaré, flatulence, kvalme/oppkast, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)
Sjeldne:	Munntørhet, stomatitt, gastrointestinal candidiasis
Ikke kjent:	Mikroskopisk kolitt
<i>Sykdommer i lever- og galleveier</i>	
Mindre vanlige:	Økte leverenzymmer
Sjeldne:	Hepatitt med eller uten ikterus
Svært sjeldne:	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med underliggende leversykdom.
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Mindre vanlige:	Dermatitt, pruritus, hudutslett, urtikaria
Sjeldne:	Alopeci, fotosensitivitet, akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP), legemiddelreaksjon 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).
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige:	Fraktur i hofte, håndledd/ankel eller ryggrad
Sjeldne:	Artralgi, myalgia
Svært sjeldne:	Muskelsvekkelse
<i>Sykdommer i nyre- og urinveier</i>	
Sjeldne:	Interstitiell nefritt
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
Svært sjeldne:	Gynekomasti
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Mindre vanlige:	Ubehag, perifere ødemer
Sjeldne:	Økt svetting

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten for omeprazol er vurdert hos totalt 310 barn i alderen 0 til 16 år med syrerelatert sykdom. Det er begrensede langtids sikkerhetsdata fra 46 barn som fikk vedlikeholdsbehandling med omeprazol under en klinisk studie av 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 tilgjengelig informasjon om effekten av overdosering av omeprazol hos mennesker. I litteraturen er doser på opp til 560 mg beskrevet, og det er mottatt sporadiske rapporter om orale enkelt-doser på inntil 2 400 mg omeprazol (120 ganger vanlig anbefalt klinisk dose). Kvalme, oppkast, svimmelhet, abdominalsmerter, diaré og hodepine er rapportert. I tillegg er apati, depresjon og forvirring beskrevet i enkelttilfeller.

Symptomene som er beskrevet har vært forbigående, og det er ikke rapportert om alvorlige konsekvenser. Eliminasjonsraten var uendret (første ordens kinetikk) ved økte doser. Eventuell behandling er symptomatisk.

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 magesyresekresjon gjennom en svært målrettet virkningsmekanisme. Det er en spesifikk hemmer av syrepumpen i parietalcellen. Det er hurtigvirkende og gir kontroll gjennom reversibel hemming av magesyresekresjon med dosering én gang daglig.

Omeprazol er en svak base som konsentreres og konverteres til aktiv form i det svært sure miljøet i de små intracellulære kanalene i parietalcellen, der den hemmer enzymet $H^+ K^+-ATPase$ - syrepumpen. Denne effekten på siste leddet i produksjonen av magesyre er doseavhengig og gir svært effektiv hemming av både basal syresekresjon og stimulert syresekresjon, uansett stimuli.

Farmakodynamiske effekter

Alle observerte farmakodynamiske effekter kan forklares med effekten av omeprazol på syresekresjon.

Effekt på magesyresekresjon

Oral dosering med omeprazol én gang daglig gir rask og effektiv hemming av magesyresekresjon dag og natt, og maksimal effekt oppnås innen 4 dagers behandling. Med 20 mg omeprazol opprettholdes en gjennomsnittlig reduksjon på minst 80 % i 24-timers intragastrisk aciditet hos pasienter med ulcus duodeni, med gjennomsnittlig reduksjon av "peak acid output" etter pentagastrinstimulering på ca. 70 % 24 timer etter dosering.

Oral dosering av 20 mg omeprazol opprettholder en intragastrisk pH på ≥ 3 i en gjennomsnittstid på 17 timer av 24-timersperioden hos pasienter med ulcus duodeni.

Som følge av redusert syresekresjon og intragastrisk aciditet, reduserer/normaliserer omeprazol doseavhengig syreeksposering av øsofagus hos pasienter med gastroøsofageal reflukssykdom.

Hemmingen av syresekresjon er relatert til arealet under plasmakonsentrasjons-tidskurven (AUC) for omeprazol og ikke til den faktiske plasmakonsentrasjonen på et gitt tidspunkt.

Ingen takyfyllakse er observert ved behandling med omeprazol.

Effekt på H. pylori

H. pylori er assosiert med magesår sykdom, inklusive ulcus duodeni og magesår sykdom. *H. pylori* er en viktig faktor i utviklingen av gastritt. *H. pylori* sammen med magesyre er viktige faktorer i utviklingen av magesår sykdom. *H. pylori* er en viktig faktor i utviklingen av atrofisk gastritt, som er forbundet med en økt risiko for utvikling av magekreft.

Bekjempelse av *H. pylori* med omeprazol og antimikrobielle midler er forbundet med høy grad av tilheling og langvarig bedring av magesår.

Dualterapi har vært testet og viste seg å være mindre effektiv enn trippelterapi. Det kan imidlertid vurderes i tilfeller der kjent overfølsomhet utelukker bruk av en trippelkombinasjon.

Andre effekter forbundet med syrehemming

Ved langvarig behandling er det rapportert gastriske kjertelcyster med noe økt hyppighet. Disse forandringene er en fysiologisk konsekvens av uttalt hemming av syresekresjon, de er benigne og synes å være reversible.

Reduksjon av magesurheten uansett grunn, inklusive protonpumpehemmere, øker gastriske bakterieverdier som vanligvis er til stede i fordøyelseskkanalen. Behandling med syrereduserende medisiner kan føre til noe økt risiko for gastrointestinale infeksjoner som *salmonella* og *campylobacter* og muligens også *Clostridium difficile* for pasienter innlagt på sykehus.

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 for nevroendokrine svulster.

Publiserte litteraturreportar tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to 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 tilknyttet de økte serumgastrinnivåene har blitt observert hos noen pasienter (både barn og voksne) ved langtidsbehandling med omeprazol. Disse funnene anses ikke å ha noen klinisk betydning.

Pediatrisk populasjon:

I en ikke-kontrollert studie av barn (1-16 år) med alvorlig refluksøsofagitt forbedret omeprazol i doser på 0,7 til 1,4 mg/kg øsofagittnivået i 90 % av tilfellene og reduserte reflukssymptomene signifikant. I en enkeltblind studie ble barn mellom 0 og 24 måneder med klinisk diagnostisert gastroøsofageal reflukssykdom behandlet med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Hyppigheten av episoder med oppkast/sure oppstøt ble redusert med 50 % etter 8 ukers behandling, uavhengig av 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 sikker og effektiv i behandlingen av *H. pylori*-infeksjon hos barn med gastritt i alderen 4 år og eldre: Eradikeringsrate for *Helicobacter pylori*: 74,2 % (23/31 pasienter) med omeprazol + amoksisillin + klaritromycin kontra 9,4 % (3/32 pasienter) med amoksisillin + klaritromycin. Det var imidlertid ingenting som tydet på kliniske fordeler med hensyn til dyspeptiske symptomer. Denne studien omfatter ingen informasjon om barn under 4 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Omeprazol og omeprazolmagnesium er syrelabile og gis derfor oralt som enterodrasjerte granula i kapsler eller tabletter. Absorpsjonen av omeprazol er rask, med høyeste plasmanivå ca. 1-2 timer etter dosering. Absorpsjonen av omeprazol skjer i tynntarmen og er vanligvis fullstendig i løpet av 3-6 timer. Samtidig inntak av mat har ingen innvirkning på biotilgjengeligheten. Den systemiske tilgjengeligheten (biotilgjengeligheten) etter en enkelt oral dose omeprazol er ca. 40 %. Etter gjentatt administrasjon én gang daglig øker biotilgjengeligheten til ca. 60 %.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet hos friske personer er ca. 0,3 l/kg kroppsvekt. Plasmaproteinbindingen for omeprazol er 97 %.

Biotransformasjon

Omeprazol metaboliseres fullstendig av cytokrom P450-systemet (CYP). Den største delen av dets metabolisme avhenger av det polymorft uttrykte CYP2C19, som er ansvarlig for dannelsen av hydroksyomeprazol, den viktigste metabolitten i plasma. Den resterende delen avhenger 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 et potensial for konkurrerende hemming og metabolske legemiddelinteraksjoner med andre substrater for CYP2C19. På grunn av lav affinitet til CYP3A4 har omeprazol imidlertid ikke noe potensial for å hemme metabolismen av andre CYP3A4-substrater. I tillegg mangler omeprazol hemmende effekt på de viktigste CYP-enzymene.

Ca. 3 % av den kaukasiske populasjonen og 15-20 % av asiatiske populasjoner mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme omsettere ("poor metabolizers"). Hos slike individer katalyseres metabolismen av omeprazol trolig hovedsakelig av CYP3A4. Etter gjentatt administrasjon av 20 mg omeprazol én gang daglig var gjennomsnittlig AUC 5 til 10 ganger høyere hos langsomme omsettere enn hos personer med et funksjonelt CYP2C19-enzym ("extensive metabolizers"). Gjennomsnittlig høyeste plasmakonsentrasjon var også 3 til 5 ganger høyere. Disse funnene har ingen implikasjoner for doseringen av omeprazol.

Eliminasjon

Halveringstiden i plasma for omeprazol er vanligvis kortere enn én time både etter enkel og gjentatt oral dosering én gang daglig. Omeprazol blir fullstendig eliminert fra plasma mellom dosene uten noen tendens til akkumulasjon ved administrasjon én gang daglig. Nesten 80 % av en oral dose omeprazol utskilles som metabolitter i urinen, resten utskilles i avføringen, hovedsakelig som følge av gallesekresjon.

Linearitet/ikke-linearitet

Omeprazols AUC øker med gjentatt administrasjon. Denne økningen er doseavhengig og fører til et ikke-lineært dose-AUC-forhold ved gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes redusert førstepassasjemetabolisme og systemisk clearance som trolig skyldes hemming av CYP2C19-enzymet av omeprazol og/eller dets metabolitter (f.eks. sulfon). Det er ikke funnet noen metabolitt som har noen effekt på magesyresekresjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Metabolismen av omeprazol hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er svekket, hvilket resulterer i en økt AUC. Omeprazol har ikke vist noen tendens til akkumulasjon med én daglig dose.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon:

Under behandling med de anbefalte dosene for barn over 1 år ble det oppnådd lignende plasmakonsentrasjoner som for voksne. Hos barn under 6 måneder er clearance av omeprazol lav pga. lav metaboliseringskapasitet for omeprazol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gastrisk ECL-cellehyperplasi og karsinoider er observert i livstidsstudier av rotter behandlet med omeprazol. Disse forandringene er et resultat av vedvarende hypergastrinemi som oppstår sekundært til syrehemming.

Liknende funn er gjort etter behandling med H₂-reseptorantagonister, protonpumpehemmere og etter partiell fundektomi. Følgelig er disse endringene ikke en direkte effekt av et enkelt virkestoff.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Granulat:

sakkarose
maisstivelse
hypromellose
dinatriumfosfatdihydrat
metakrylsyreetylakrylatkopolymer
talkum
trietylsitrat
natriumlaurylsulfat
polysorbat 80
titandioksid (E171)

Kapsler:

gelatin
titandioksid (E171)

Trykkfarge:

skjellakk
sort jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Plastboks (pakningsstørrelser 100 kapsler eller mindre): 4 år
Plastboks (20 mg, pakningsstørrelser mer enn 100 kapsler): 3 år
Aluminium/aluminium blisterpakning: 30 måneder

PVC-PVDC/aluminium blisterpakning: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Plastboks: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Hold plastboksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Blisterpakning Aluminium/aluminium: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Blisterpakning PVC-PVDC/aluminium: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastboks (HPDE) med skrulokk (HDPE/LDPE) med tørkemiddel.

10 mg: 16, 32, 100 (2x50), 100 (1x100) enterokapsler

20 mg: 16, 28, 32, 56, 100 (2x50), 100 (1x100), 104 (2x52), 104 (1x104), 105, 250, 500 enterokapsler

Blisterpakning (aluminium/aluminiumsfolie eller PVC-PVDC/aluminiumsfolie).

10 mg: 7, 14, 28, 56 enterokapsler

20 mg: 7, 14, 28, 56 enterokapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pensa Pharma AB
Norrländsgatan 10
111 43 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 10-8134

20 mg: 10-8135

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

14.09.2011/11.12.2014

10. OPPDATERINGSDATO

16.03.2023