

1. LEGEMIDLETS NAVN

Losec MUPS enterotabletter 10 mg
Losec MUPS enterotabletter 20 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg: Hver enterotablett inneholder 10,3 mg omeprazolmagnesium som tilsvarer 10 mg omeprazol.
20 mg: Hver enterotablett inneholder 20,6 mg omeprazolmagnesium som tilsvarer 20 mg omeprazol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

10 mg: Hver enterotablett inneholder 19–20 mg sukrose.
20 mg: Hver enterotablett inneholder 19–20 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

Losec MUPS enterotabletter 10 mg: Lys rosa, avlange, bikonvekse filmdrasjerte tabletter inngravert med  på én side og 10 mg på den andre siden, som inneholder enterodrasjerte pellets.

Losec MUPS enterotabletter 20 mg: Rosa, avlange, bikonvekse filmdrasjerte tabletter inngravert med  på én side og 20 mg på den andre siden, som inneholder enterodrasjerte pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Losec MUPS enterotabletter er indisert til:

Voksne

- Behandling av duodenalsår
- Profylakse mot residiv av duodenalsår
- Behandling av magesår
- Profylakse mot residiv av magesår i kombinasjon med riktig type antibiotikum, eradikasjon av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ved magesår
- Behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår
- Til profylakse av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår hos pasienter i risikogruppen
- Behandling av refluksøsofagitt
- Langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt
- Behandling av symptomatisk gastroøsofagal reflukssykdom
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Barn

Barn over 1 år og ≥ 10 kg

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

Barn og ungdom over 4 år

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Behandling av duodenalsår

Anbefalt dose for pasienter med aktivt duodenalsår er 20 mg Losec MUPS én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppstår tilheling i løpet av to uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første medikamentkur, vil tilheling vanligvis oppnås etter ytterligere to uker med behandling. Hos pasienter med duodenalsår som svarer dårlig på behandling, anbefales 40 mg Losec MUPS én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen fire uker.

Profylakse mot residiv av duodenalsår

Profylakse mot residiv av duodenalsår hos *H. pylori*-negative pasienter, eller hvis eradikasjon av *H. pylori* ikke er mulig, er anbefalt dose 20 mg Losec MUPS én gang daglig. Hos enkelte pasienter kan en daglig dose på 10 mg være tilstrekkelig. Hos pasienter som ikke har svart på behandling, kan dosen økes til 40 mg.

Behandling av magesår

Anbefalt dose er 20 mg Losec MUPS én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppstår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første medikamentkur, vil tilheling vanligvis oppnås etter ytterligere fire uker med behandling. Hos pasienter med magesår som svarer dårlig på behandling, anbefales 40 mg Losec MUPS én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen åtte uker.

Profylakse mot residiv av magesår

Til profylakse mot residiv hos pasienter med magesår som svarer dårlig på behandling, er anbefalt dose 20 mg Losec MUPS én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 40 mg Losec MUPS én gang daglig.

*Eradikasjon av *H. pylori* ved magesår*

For eradikasjon av *H. pylori* bør antibiotika velges ut fra den enkelte pasientens medikamenttoleranse og i samsvar med nasjonale, regionale og lokale resistensmønstre og retningslinjer for behandling.

- 20 mg Losec MUPS + 500 mg klaritromycin + 1000 mg amoksisillin, hvert medikament to ganger daglig i én uke, eller
- 20 mg Losec MUPS + 250 mg klaritromycin (alternativt 500 mg) + 400 mg metronidazol (eller 500 mg eller 500 mg tinidazol), hvert medikament to ganger daglig i én uke, eller
- 40 mg Losec MUPS én gang daglig sammen med 500 mg amoksisillin og 400 mg metronidazol (eller 500 mg eller 500 mg tinidazol), begge medikamenter tre ganger daglig i én uke.

For hvert regime kan behandlingen gjentas hvis pasienten fortsatt er *H. pylori*-positiv.

Behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår

Til behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår er anbefalt dose 20 mg Losec MUPS én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppstår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første medikamentkur, vil tilheling vanligvis oppnås etter ytterligere fire uker med behandling.

Profylakse av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår hos pasienter i risikogruppen

Til profylakse av NSAID-assosierte magesår eller duodenalsår hos pasienter i risikogruppen (alder > 60, historikk med magesår og duodenalsår, historikk med øvre gastrointestinal blødning) er anbefalt dose 20 mg Losec MUPS én gang daglig.

Behandling av refluksøsofagitt

Anbefalt dose er 20 mg Losec MUPS én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppstår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første medikamentkur, vil tilheling vanligvis oppnås etter ytterligere fire uker med behandling.

Hos pasienter med alvorlig øsofagitt anbefales 40 mg Losec MUPS én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen åtte uker.

Langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt

Til langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt er anbefalt dose 10 mg Losec MUPS én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 20-40 mg Losec MUPS én gang daglig.

Behandling av symptomatisk gastroøsofagal reflukssykdom

Anbefalt dose er 20 mg Losec MUPS daglig. Pasienter kan svare tilstrekkelig godt på 10 mg daglig, og derfor bør individuelle dosejusteringer vurderes.

Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter 4 uker med behandling med 20 mg Losec MUPS daglig, anbefales ytterligere undersøkelser.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Hos pasienter med Zollinger-Ellisons syndrom bør dosen tilpasses individuelt, og behandlingen bør fortsette så lenge det er klinisk indisert. Anbefalt initialdose er 60 mg Losec MUPS daglig. Det ble oppnådd sykdomskontroll for alle pasienter med alvorlig sykdom som svarte dårlig på annen behandling, og flere enn 90 % av pasientene kan kontrolleres på døgndoser med 20-120 mg Losec MUPS. Dersom høyere døgndose enn 80 mg er nødvendig, bør denne fordeles på 2 doseringer daglig.

Pediatrisk populasjon

Barn over 1 år og ≥ 10 kg

Behandling av refluksøsofagitt

Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofagal reflukssykdom

Anbefalte doser:

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

Refluksøsofagitt: Behandlingstiden er 4–8 uker.

Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofagal reflukssykdom:

Behandlingstiden er 2–4 uker. Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter 2–4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere.

Barn og ungdom over 4 år

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

Ved valg av kombinasjonsbehandling bør det tas hensyn til offisielle nasjonale, regionale og lokale retningslinjer vedrørende bakteriell resistens, behandlingsvarighet (det vanligste er 7 dager, men behandlingen kan vare i inntil 14 dager) og riktig bruk av antibakterielle agens.

Behandlingen bør skje under tilsyn av spesialist.

Anbefalte doser:

Vekt	Dosering
15-30 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 10 mg Losec MUPS, 25 mg amoksisillin per kilo kroppsvekt og 7,5 mg klaritromycin per kilo kroppsvekt administreres samtidig to ganger daglig i én uke
31-40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 20 mg Losec MUPS, 750 mg amoksisillin og 7,5 mg klaritromycin per kilo kroppsvekt administreres to ganger daglig i én uke

>40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 20 mg Losec MUPS, 1 g amoksisillin og 500 mg klaritromycin 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 det være tilstrekkelig med en døgndose på 10–20 mg (se pkt. 5.2).

Eldre

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

Administrasjonsmåte

Det anbefales å ta Losec MUPS-tablettene om morgenen. Tablettene bør svelges hele med et halvt glass vann. Tablettene må ikke tygges eller knuses.

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

Pasienter kan dele tablettene og løse den opp i en spiseskje med vann uten kullsyre, og om ønskelig kan suspensjonen blandes med fruktjuice eller eplesyltetøy. Pasienter må informeres om at suspensjonen må tas straks (eller innen 30 minutter) og alltid røres rundt før suspensjonen drikkes. Skyll ned med et halvt glass vann. **BRUK IKKE** melk eller kullsyreholdig vann. De enterodrasjerte pelletsene må ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Omeprazol må i likhet med andre protonpumpehemmere ikke brukes samtidig med nelfinavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved eventuelle alarmsymptomer (f.eks. signifikant uventet vekttnapp, stadige brekninger/oppkast, svelgeproblemer, hematemesis eller melena) og hvis magesår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes, da behandling kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

Samtidig administrasjon av atazanavir og protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjon av atazanavir og protonpumpehemmere ikke kan unngås, anbefales grundig klinisk monitorering (f.eks. virusmengde) i kombinasjon med en økning av atazanavirdosen til 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosen på 20 mg omeprazol må ikke overskrides.

Som alle syreblokkerende medisiner kan omeprazol redusere absorpsjonen av vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør tas hensyn til hos pasienter med reduserte kroppslagere eller risikofaktorer for redusert absorpsjon av vitamin B₁₂ ved langvarig behandling.

Omeprazol er en CYP2C19-hemmer. Ved oppstart og avslutning av behandling med omeprazol bør man ta i betraktning mulig interaksjon med medikamenter som metaboliseres via CYP2C19. Det er observert en interaksjon mellom klopidoogrel og omeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen til denne interaksjonen er ikke fastslått. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av omeprazol og klopidoogrel unngås.

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert hos pasienter som er behandlet med protonpumpehemmere (PPIer), slik som omeprazol, i minst tre måneder og i de fleste tilfeller i et år. Det kan oppstå alvorlige

uttrykk for hypomagnesemi slik som fatigue, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikulær arytmi, men disse kan komme snikende og kan oversees. Hos de fleste berørte pasientene ble hypomagnesemi bedret etter magnesiumtilskudd og seponering av PPI. Helsepersonell bør vurdere å måle magnesiumnivåer før behandlingsstart med PPI og periodevis under behandling hos pasienter på langvarig behandling eller som tar PPI sammen med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika).

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 av høye doser og over lang tid (> 1 år), kan gi en moderat økning i risiko for hofte-, ankel-, og ryggradsbrudd spesielt hos eldre eller i nærvær av andre risikofaktorer. Observasjonsstudier antyder at protonpumpehemmere kan øke den totale risikoen for frakturer med 10- 40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose skal motta behandling iht. gjeldende kliniske retningslinjer og ha et tilstrekkelig inntak av D-vitamin og kalsium.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

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

Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser bør behandling med omeprazol stoppes minst fem 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.

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

Losec MUPS enterotabletter inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltase-insuffisiens bør ikke ta dette legemidlet.

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.

Gjelder for reseptfrie pakninger:

Pasienter med stadige tilbakevendende symptomer på fordøyelsesbesvær eller halsbrann bør konsultere lege med jevne mellomrom. Spesielt bør pasienter over 55 år som tar noen form for reseptfritt middel mot fordøyelsesbesvær eller halsbrann daglig informere lege eller apotek om dette.

Pasienten skal instrueres i å oppsøke lege dersom:

- De tidligere har hatt magesår eller gastrokirurgi
- De bruker kontinuerlig symptomatisk behandling for fordøyelsesbesvær eller halsbrann i 4 uker eller mer.
- De har gulsott eller alvorlig leversykdom.
- Det er over 55 år og har nye eller nylig endrede symptomer.

Pasienter skal ikke bruke omeprazol som forebyggende medisin.

Losec MUPS inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkingen av omeprazol på farmakokinetikken for andre virkestoffer

Virkestoffer med pH-avhengig absorpsjon

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

Nelfinavir, atazanavir

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

Samtidig administrasjon av omeprazol med nelfinavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) reduserte den gjennomsnittlige nelfinavireksponeringen med ca. 40 %, og den gjennomsnittlige eksponeringen for den farmakologisk aktive metabolitten M8 ble redusert med ca. 75-90 %. Interaksjonen kan også involvere CYP2C19-hemming.

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

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

Digoksin

Samtidig behandling med omeprazol (døgndose på 20 mg) og digoksin hos friske personer økte biotilgjengeligheten til digoksin med 10 %. Digoksintoksitet er sjelden rapportert. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hvis omeprazol gis i høye doser til eldre pasienter. Det bør da iverksettes terapeutisk medikamentmonitorering av digoksin.

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 PK/PD 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 klopidogrel (se pkt. 4.4).

Andre virkestoffer

Absorpsjonen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol og itraconazol blir betydelig redusert, noe som kan redusere den kliniske effekten. Samtidig bruk av og erlotinib bør 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 slike stoffer kan økes. Eksempler på slike legemidler er R-warfarin og andre K-vitaminantagonister, cilastazol, diazepam og fenytoin.

Cilostazol

I en kryss over-studie der omeprazol ble gitt i doser på 40 mg til friske personer, økte C_{max} og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 % og en av de aktive metabolittene med henholdsvis 29 % og 69 %.

Fenytoin

Det anbefales å monitorere plasmakonsentrasjonen av fenytoin de to første ukene etter initiering av omeprazolbehandling, og hvis fenytoindosen justeres, bør monitorering og en ytterligere dosereduksjon skje når omeprazolbehandlingen avsluttes.

Ukjent mekanisme

Sakinavir

Samtidig administrasjon av omeprazol med sakinavir/ritonavir førte til en økning i plasmanivåer på inntil ca. 70 % for sakinavir, som er forbundet med god toleranse hos HIV-smittede pasienter.

Tacrolimus

Det er rapportert at samtidig administrasjon av omeprazol kan øke serumnivåene av tacrolimus. Det bør iverksettes intensivt monitorering av serumkonsentrasjon av tacrolimus samt måling av nyrefunksjon (kreatininclearance), og tacrolimusedosen bør 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 for omeprazol

CYP2C19-hemmere og/eller CYP3A4-hemmere

Siden omeprazol metaboliseres av CYP2C19 og CYP3A4, kan aktive substanser som er kjente hemmere for CYP2C19 eller CYP3A4 (som klaritromycin og vorikonazol), føre til økte serumnivåer av omeprazol siden metabolismeraten for omeprazol reduseres. Samtidig behandling med vorikonazol resulterte i mer enn en dobling av omeprazoleksponeringen. Siden høye doser med omeprazol blir godt tolerert, er det ikke nødvendig å justere omeprazoldosen. Dosejustering bør vurderes for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon og hvis langsiktig behandling er indisert.

Induktorer av CYP2C19 og/eller CYP3A4

Aktive substanser som er kjente induktorer for CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge deler (som rifampicin og Johannesurt), kan føre til reduserte serumnivåer av omeprazol ved å øke metabolismeraten for omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

Omeprazol skilles ut i morsmelk, men det er ikke sannsynlig av det vil innvirke på barnet når det brukes vanlige behandlingsdoser.

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

Losec MUPS har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser kan imidlertid oppstå (se pkt. 4.8). Hvis dette skjer, skal ikke pasienter kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (1-10 %) er hodepine, magesmerter, 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 ved bruk etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelatert. Bivirkningene som er oppført nedenfor, er klassifisert i henhold til hyppighet og organklasser (SOC). Hyppighetskategoriene er definert i henhold til 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 ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser/hyppighet	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni
Svært sjeldne:	Agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjoner 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, somnolens
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:	Munntørhet, stomatitt, gastrointestinal kandida
Ikke kjent:	Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Økning i leverenzymer
Sjeldne:	Hepatitt med eller uten gulsott
Svært sjeldne:	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med alvorlig leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Dermatitt, kløe, utslett, urtikaria
Sjeldne:	Alopeci, fotosensitivitet, akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Svært sjeldne:	Erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Ikke kjent	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige:	Frakturer i hofte, ankel og ryggrad
Sjeldne:	Artralgi, myalgi
Svært sjeldne:	Muskelsvekkelse
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 ved bruk av omeprazol er vurdert for totalt 310 barn fra 0 til 16 år med syrerelaterte sykdommer. Det finnes begrensede langsiktige sikkerhetsdata fra en klinisk studie av alvorlig, erosiv øsofagitt, med en varighet på 749 dager, der 46 barn fikk vedlikeholdsbehandling med omeprazol. Bivirkningsprofilen var generelt den samme som for voksne ved kortsiktig og langsiktig behandling. Det finnes ingen langsiktige data vedrørende virkningen 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 finnes begrenset informasjon om virkningen av overdosering av omeprazol på mennesker. Doser opptil 560 mg er beskrevet i litteraturen, og det finnes rapporter om perorale enkeltdoser opptil 2400 mg omeprazol (120 ganger anbefalt klinisk dose). Kvalme, brekninger, svimmelhet, magesmerter, diaré og hodepine er rapportert. I enkelte tilfeller er det også rapportert om apati, depresjon og forvirring.

Symptomene som er beskrevet i forbindelse med overdosering av omeprazol, har vært forbigående, og det er ikke rapportert om noen alvorlige konsekvenser. Eliminasjonsraten var uendret (første ordens kinetikk) ved økte doser. Det kan gis symptomlindrende behandling ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler mot syrerelaterte sykdommer, protonpumpehemmere, ATC-kode: A02BC01

Virkningsmekanisme

Omeprazol, en racemisk blanding av to enantiomere, hemmer sekresjon av magesyre gjennom en svært målrettet virkningsmekanisme. Det virker spesifikt på syrepumpen i parietalcellen. Virkningen er rask, og én dose pr. døgn gir reversibel kontroll av magesyresekresjonen.

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

Farmakodynamiske effekter

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

Effekt på magesyresekresjon

Ved peroral dosering med omeprazol én gang daglig oppnås rask og effektiv hemming av magesyresekresjon både dag og natt, med full effekt i løpet av 4 døgn. Hos pasienter med duodenalsår reduseres surhetsgraden i magesaften i gjennomsnitt med minst 80 % over 24 timer, mens største pentagastrinstimulerte syresekresjon reduseres i gjennomsnitt med rundt 70 %, 24 timer etter dosering med 20 mg omeprazol.

Peroral dosering med 20 mg omeprazol vedlikeholder en intragastrisk pH på ≥ 3 i ca. 17 timer i en 24 timers periode hos duodenalsårpasienter.

Som en følge av redusert syresekresjon og intragastrisk surhetsgrad reduserer/normaliserer omeprazol doseavhengig syreeksponering av øsofagus hos pasienter med gastroøsofagal reflukssykdom. Hemmingen av syresekresjonen er relatert til arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) for omeprazol, men ikke til den faktiske plasmakonsentrasjonen på et bestemt tidspunkt.

Ingen takyfylakse er observert under behandling med omeprazol.

Effekt på *H. pylori*

H. pylori er forbundet med magesår, samt duodenalsår og magesår. *H. pylori* er en viktig faktor ved utvikling av gastritt. *H. pylori* og magesyre er viktige faktorer ved utvikling av magesår. *H. pylori* er en viktig faktor i utvikling av atrofisk gastritt, som er forbundet med en økt risiko for å utvikle magekreft.

Eradikasjon av *H. pylori* med omeprazol og antimikrobielle midler er forbundet med høye tilhelingsrater og langsiktig remisjon av magesår.

Dobbelkurer er testet og funnet å være mindre effektive enn trippelkurer. Dobbelkurer kan imidlertid vurderes i situasjoner der kjent hypersensitivitet utelukker bruk av noen trippelkombinasjon.

Andre effekter relatert til syrehemming

Ved langtidsbehandling er det rapportert en noe økt hyppighet av glandelcyster i magen. Slike forandringer er en fysiologisk konsekvens av uttalt syresekresjonshemming. De er godartede og ser ut til å være reversible.

Reduksjon av magesurheten ved bruk av alle typer protonpumpehemmere øker antallet bakterier som normalt finnes i tarmen. Behandling med syrereduserende medikamenter 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.

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 litteraturreporter 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.

Økt antall ECL-celler, muligens relatert til økt nivå av serumgastrin, har vært observert hos noen pasienter (både barn og voksne) ved langtidsbehandling med omeprazol. Funnene er ansett å være uten klinisk betydning.

Pediatrik populasjon

I en ikke-kontrollert studie av barn (1 til 16 år) med alvorlig refluksøsofagitt forbedret omeprazol i doser på 0,7 til 1,4 mg/kg øsofagittnivået i 90 % av tilfellene og gav en betydelig reduksjon i reflukssymptomer. I en enkeltblind studie ble barn i alderen 0–24 måneder med klinisk diagnostisert gastroøsofagalrefluks behandlet med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Hyppigheten av oppkast/sure oppstøt ble redusert med 50 % etter 8 uker med behandling uansett dose.

Eradikasjon av *H. pylori* hos barn

En randomisert, dobbeltblind klinisk studie (Héliot-studien) konkluderte med at omeprazol i kombinasjon med to antibiotika (amoksisillin og klaritromycin) var en sikker og effektiv behandling av *H. pylori*-infeksjon hos barn fra 4 år og eldre med gastritt: *H. pylori*-utryddelsesrate: 74,2 % (23/31 pasienter) med omeprazol + amoksisillin + klaritromycin versus 9,4 % (3/32 pasienter) med amoksisillin + klaritromycin. Det var imidlertid ingen ting som tydet på klinisk nytte ved dyspeptiske symptomer. Denne studien ga ingen underbyggende informasjon for barn under 4 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Omeprazol og omeprazolmagnesium er ustabil i surt miljø og administreres derfor peroralt som enterodrasjerte granula i kapsel- eller tablettform. Absorpsjonen av omeprazol er rask, med høyeste plasmanivåer ca. 1-2 timer etter dosering. Absorpsjonen av omeprazol skjer i tynntarmen og er vanligvis fullstendig fullført i løpet av 3-6 timer. Samtidig inntak av mat har ingen innvirkning på biotilgjengeligheten. Den systemiske tilgjengeligheten (biotilgjengeligheten) fra omeprazol etter peroral éngangsdose er ca. 40 %. Ved gjentatt administrasjon én gang per døgn øker biotilgjengeligheten til ca. 60 %.

Distribusjon

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

Bioekvivalensen mellom Losec MUPS kapsler og Losec MUPS enterotabletter, basert på både arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for omeprazol, er vist for alle doser, 10 mg, 20 mg og 40 mg.

Biotransformasjon

Omeprazol metaboliseres fullstendig, via cytokrom P450-systemet (CYP). Hovedsakelig er metabolismen avhengig av den uttrykte polymorfi, CYP2C19, som er ansvarlig for dannelse av hydroksyomeprazol, hovedmetabolitten i plasma. Den resterende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av omeprazolsulfon. På grunn av høy affinitet mellom omeprazol og CYP2C19 finnes det en mulighet for kompetitiv hemming og

metabolske legemiddelinteraksjoner med andre substrater for CYP2C19. Men på grunn av lav affinitet til CYP3A4 har ikke omeprazol noe potensial for å hemme metabolismen av andre CYP3A4-substrater. Omeprazol har heller ingen 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. Hos slike personer blir metabolismen av omeprazol sannsynligvis hovedsakelig katalysert 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 som hadde et funksjonelt CYP2C19-enzym (hurtige omsettere). Gjennomsnittlig høyeste plasmakonsentrasjon var også ca. 3 til 5 ganger høyere. Disse funnene har ingen implikasjoner for doseringen av omeprazol.

Eliminasjon

Halveringstiden i plasma for omeprazol er vanligvis mindre enn en time, både etter en enkeltdose og gjentatt daglig peroral dosering. Omeprazol blir fullstendig eliminert fra plasma mellom dosene, og det er ingen tendens til akkumulasjon ved administrasjon én gang daglig. Nesten 80 % av en peroral dose med omeprazol blir utskilt som metabolitter i urinen, og resten utskilles i feces, hovedsakelig som følge av gallesekresjon.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC for omeprazol øker ved gjentatt administrasjon. Denne økningen er doseavhengig og resulterer i et ikke-lineært dose-AUC-forhold etter gjentatt administrasjon. Denne tid- og doseavhengigheten oppstår grunnet en reduksjon i første passasje-metabolisme og systemisk clearance, som sannsynligvis oppstår fordi omeprazol og/eller dets metabolitter (f.eks. sulfon) hemmer CYP2C19-enzymeet. Ingen metabolitter har noen effekt på magesyresekresjonen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Metaboliseringen av omeprazol hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er svekket, noe som fører til en økning i AUC. Omeprazol har ikke vist noen tendens til å akkumulere ved dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til omeprazol, deriblant systemisk biotilgjengelighet og eliminasjonsrate, er uendret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Ved behandling av barn fra 1 år og oppover med anbefalt dose, ble det funnet lignende plasmakonsentrasjoner som hos voksne. Hos barn under 6 måneder er clearance av omeprazol lav på grunn av lav metaboliseringskapasitet for omeprazol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I langtidsstudier på rotte er det etter behandling med omeprazol sett forekomst av ECL-cellehyperplasi og -karsinoider. Disse forandringene er et resultat av vedvarende hypergastrinemi som oppstår sekundært til syrehemming hos rotte. Det er gjort lignende funn etter behandling med H₂-reseptorantagonister, protonpumpehemmere og etter partiell fundektomi. Disse endringene er derfor ikke noen direkte effekt av noen enkelt aktiv substans.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Glycerylmonostearat 40-55,
Hydroksypropylcellulose,
HyPromellose
Magnesiumstearat,
MetakrylsyrekoPolymer- etylakrylatkoPolymer (1:1) dispergering 30 %,
Sukkerkuler,
Parafin, syntetisk (NF),
Makrogol (polyetylenglykol 6000),
Polysorbat 80,
Krysspovidon,
Natriumhydroksid (for pH-justering),
Natriumstearyl fumarat,
Talkum,
Trietylsitrat,
Jernoksid E172,
Titandioksid E171

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Sett lokket godt på etter bruk for å beskytte innholdet mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske: med tettsittende skrulokk av polypropylen utstyrt med tørkemiddelkapsel.

10 mg: 100 (2 x 50) tabletter.

20 mg: 28, 56, 100 (2 x 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 97-452

20 mg: 97-453

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.09.1998

Dato for siste fornyelse: 28.02.2011

10. OPPDATERINGSDATO

30.08.2023