

18. juni 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Omeprazol "Amarox", hårde enterokapsler, 10 mg, pakningsstørrelser > 28 stk., 20 mg, pakningsstørrelser > 14 stk., og 40 mg

0. D.SP.NR.
29156

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Omeprazol "Amarox"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
10 mg: En enterokapsel indeholder 10 mg omeprazol.
20 mg: En enterokapsel indeholder 20 mg omeprazol.
40 mg: En enterokapsel indeholder 40 mg omeprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
10 mg: En enterokapsel indeholder 45 mg saccharose.
20 mg: En enterokapsel indeholder 90 mg saccharose.
40 mg: En enterokapsel indeholder 180 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Hårde enterokapsler

Omeprazol "Amarox" 10 mg enterokapsler: Hård gelatinekapsel med lyserød hætte og lyserød krop i størrelse 3, præget med "H" og "O1" på kroppen, fyldt med hvide/råhvide korn.

Omeprazol "Amarox" 20 mg enterokapsler: Hård gelatinekapsel med rødbrun hætte og lyserød krop i størrelse 2, præget med "H" og "O2" på kroppen, fyldt med hvide/råhvide korn.

Omeprazol "Amarox" 40 mg enterokapsler: Hård gelatinekapsel med rødbrun hætte og rødbrun krop i størrelse 1, præget med "H" og "O3" på kroppen, fyldt med hvide/råhvide korn.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Omeprazol "Amarox" enterokapsler, hårde er indiceret til:

Voksne

- Behandling af duodenale ulcera
- Recidivprofylaktisk mod duodenale ulcera
- Behandling af gastriske ulcera
- Recidivprofylaktisk mod gastriske ulcera
- Eradikation af *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med relevante antibiotika ved peptisk ulcussygdom
- Behandling af NSAID-associerede gastriske og duodenale ulcera
- Forebyggelse af NSAID-associerede gastriske og duodenale ulcera hos risikopatienter
- Behandling af refluxøsofagitis
- Vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluxøsofagitis
- Behandling af symptomgivende gastroøsofageal refluxsygdom
- Behandling af Zollinger-Ellisons syndrom

Pædiatrisk anvendelse

Børn over 1 år og ≥ 10 kg

- Behandling af refluxøsofagitis
- Symptomatisk behandling af halsbrand og syrereregurgitation ved gastroøsofageal refluxsygdom

Børn og unge over 4 år

- Behandling af duodenalt ulcus forårsaget af *H. Pylori* i kombination med antibiotika

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Behandling af duodenale ulcera

Den anbefalede dosis til patienter med aktivt duodenalt ulcus er Omeprazol "Amarox" 20 mg en gang daglig. Hos de fleste patienter ses heling inden for to uger. Hos de patienter hvor heling ikke er fuldstændig efter det initiale forløb, ses heling sædvanligvis i løbet af yderligere to ugers behandling. Til patienter med dårligt responderende duodenalt ulcus anbefales 40 mg omeprazol en gang daglig, og heling opnås sædvanligvis inden for 4 uger.

Profylaktisk mod recidiverende duodenale ulcera

Den anbefalede profylaktiske dosis til recidiverende duodenale ulcera hos *H. pylori* negative patienter, eller når *H. pylori* eradikation ikke er muligt, er Omeprazol "Amarox" 20 mg en gang daglig. Hos nogle patienter kan en daglig dosis på 10 mg være tilstrækkelig. I tilfælde af behandlingssvigt kan dosis øges til 40 mg.

Behandling af gastriske ulcera

Den anbefalede dosis er Omeprazol "Amarox" 20 mg en gang daglig. Hos de fleste patienter ses heling inden for 4 uger. Hos de patienter, hvor heling ikke er fuldstændig efter det initiale forløb, ses heling sædvanligvis i løbet af yderligere 4 ugers behandling. Til

patienter med dårligt responderende gastrisk ulcus anbefales 40 mg omeprazol en gang daglig, og heling opnås sædvanligvis inden for 8 uger.

Profylaktisk mod recidiverende gastriske ulcera

Den anbefalede profylaktiske dosis til recidiverende gastriske ulcera hos patienter med dårligt responderende gastrisk ulcus er Omeprazol "Amarox" 20 mg en gang daglig. Om nødvendigt kan dosis øges til Omeprazol "Amarox" 40 mg en gang daglig.

Eradikation af H. pylori ved peptisk ulcussygdom

Til eradikation af *H. pylori* bør valg af antibiotika tages under hensyn til den enkelte patients lægemiddeltolerance og i overensstemmelse med nationale, regionale og lokale resistensmønstre og behandlingsvejledninger.

- Omeprazol "Amarox" 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicillin 1.000 mg, alle to gange daglig i en uge, eller
- Omeprazol "Amarox" 20 mg + clarithromycin 250 mg (alternativt 500 mg) + metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), alle to gange daglig i en uge, eller
- Omeprazol "Amarox" 40 mg en gang daglig med amoxicillin 500 mg og metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), begge tre gange daglig i en uge.

Hvert behandlingsregime kan gentages, hvis patienten stadig er *H. pylori* positiv.

Behandling af NSAID-associerede gastriske og duodenale ulcera

Til behandling af NSAID-associerede gastriske og duodenale ulcera er den anbefalede dosis Omeprazol "Amarox" 20 mg en gang daglig. Hos de fleste patienter ses heling inden for 4 uger. Hos de patienter, hvor heling ikke er fuldstændig efter det initiale forløb, ses heling sædvanligvis i løbet af yderligere 4 ugers behandling.

Profylaktisk mod NSAID-associerede gastriske og duodenale ulcera hos risikopatienter

Til forebyggelse af NSAID-associerede gastriske eller duodenale ulcera hos risikopatienter (alder >60 år, gastrisk eller duodenalt ulcus eller øvre gastrointestinal blødning i anamnesen) er den anbefalede dosis 20 mg omeprazol daglig.

Behandling af refluxøsofagitis

Den anbefalede dosis er Omeprazol "Amarox" 20 mg en gang daglig. Hos de fleste patienter ses heling inden for 4 uger. Hos de patienter, hvor heling ikke er fuldstændig efter det initiale forløb, ses heling sædvanligvis i løbet af yderligere 4 ugers behandling. Hos patienter med svær øsofagitis anbefales Omeprazol "Amarox" 40 mg en gang daglig, og heling opnås sædvanligvis inden for 8 uger.

Vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluxøsofagitis

Til langvarig vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluxøsofagitis er den anbefalede dosis Omeprazol "Amarox" 10 mg en gang daglig. Om nødvendigt kan dosis øges til Omeprazol "Amarox" 20-40 mg en gang daglig.

Behandling af symptomgivende gastroøsofageal refluks sygdom

Den anbefalede dosis er Omeprazol "Amarox" 20 mg daglig. Nogle patienter kan respondere tilstrækkeligt på 10 mg daglig, og individuel dosisjustering bør derfor overvejes.

Hvis symptomkontrol ikke er opnået efter 4 ugers behandling med Omeprazol "Amarox" 20 mg daglig, anbefales yderligere undersøgelser.

Behandling af Zollinger-Ellisons syndrom

Hos patienter med Zollinger-Ellisons syndrom bør dosis tilpasses individuelt, og behandlingen bør fortsætte så længe, det er klinisk indiceret. Den anbefalede initialdosis er Omeprazol "Amarox" 60 mg daglig. Alle patienter med svær sygdom og utilstrækkeligt respons på anden behandling er blevet effektivt kontrolleret, og mere end 90 % af patienterne bibeholdt Omeprazol "Amarox" 20-120 mg daglig. Når dosis overskrider Omeprazol "Amarox" 80 mg daglig, bør dosis deles og gives to gange daglig.

Dosering til børn

Børn over 1 år og ≥ 10 kg

Behandling af refluxøsofagitis

Symptomatisk behandling af halsbrand og syreregurgitation ved gastroøsofageal refluxsygdom

Dosisanbefalinger:

| Alder | Vægt | Dosering |
|-------------|----------|--|
| ≥ 1 år | 10-20 kg | 10 mg en gang daglig. Om nødvendigt kan dosis øges til 20 mg en gang daglig. |
| ≥ 2 år | >20 kg | 20 mg en gang daglig. Om nødvendigt kan dosis øges til 40 mg en gang daglig. |

Refluxøsofagitis: Behandlingstiden er 4-8 uger

Symptomatisk behandling af halsbrand og syreregurgitation ved gastroøsofageal refluxsygdom: Behandlingstiden er 2-4 uger. Hvis symptomkontrol ikke er opnået efter 2-4 uger, bør patienten undersøges yderligere.

Børn og unge over 4 år

*Behandling af duodenalt ulcus forårsaget af *H. pylori**

Ved valg af relevant kombinationsbehandling bør officielle nationale, regionale og lokale vejledninger vedrørende bakteriel resistens, behandlingsvarighed (som oftest 7 dage men af og til op til 14 dage), og hensigtsmæssig brug af antibiotika tages i betragtning.

Behandlingen bør foregå under supervision af en specialist.

Doseringsanbefalinger:

| Vægt | Dosering |
|----------|---|
| 15-30 kg | Kombination med to antibiotika: Omeprazol "Amarox" 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg legemsvægt og clarithromycin 7,5 mg/kg legemsvægt gives samtidigt to gange daglig i en uge |
| 30-40 kg | Kombination med to antibiotika: Omeprazol "Amarox" 20 mg, amoxicillin 750 mg og clarithromycin 7,5 mg/kg legemsvægt gives alle to gange daglig i en uge |
| > 40 kg | Kombination med to antibiotika: Omeprazol "Amarox" 20 mg, amoxicillin 1 g og clarithromycin 500 mg gives alle to gange daglig i en uge. |

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med nedsat leverfunktion kan en daglig dosis på 10-20 mg være tilstrækkelig (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

Administrationsmetode

Det anbefales at tage Omeprazol "Amarox" kapslerne om morgenen. De synkes hele med et halvt glas vand. Kapslerne må ikke tygges eller knuses.

Patienter der har svært ved at synke, og børn, der kan drikke eller synke halvfast føde:

Patienterne kan åbne kapslen og synke indholdet med et halvt glas vand. Indholdet kan også blandes med en svagt syreholdig væske som f.eks. frugtjuice, æblemos eller vand uden kulsyre. Patienterne bør instrueres i, at opløsningen skal indtages med det samme (eller inden for 30 minutter) og altid omrøres, umiddelbart før den drikkes. Glasset skal skylles efter med et halvt glas vand, som også drikkes.

Brug IKKE mælk eller dansk vand.

Alternativt kan patienter sutte på kapslen og synke enterogranulatet med et halvt glas vand. Enterogranulatet må ikke tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for omeprazol, substituerede benzimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

Som andre protonpumpehæmmere må omeprazol ikke anvendes samtidigt med nelfinavir (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hvis der er nogen form for alarmsymptomer (f.eks. signifikant, utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysfagi, hæmatemese eller melæna), og hvis gastrisk ulcus er mistænkt eller bekræftet, skal malign lidelse udelukkes, da behandlingen kan lindre symptomerne og derved forsinke diagnosticering.

Co-administration af atazanavir med protonpumpehæmmere kan ikke anbefales (se pkt. 4.5). Hvis kombination af atazanavir og en protonpumpehæmmer vurderes at være uundgåelig, anbefales tæt klinisk monitorering (f.eks. virusbelastning) i kombination med øgning af atazanavir dosis til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dosis på 20 mg omeprazol bør ikke overskrides.

Omeprazol kan i lighed med alle syrehæmmende midler reducere absorptionen af cyanocobalamin (vitamin B₁₂) på grund af hypo- eller aklorhydri. Ved langtidsbehandling bør der tages højde for dette hos patienter med reduceret depot eller risikofaktorer for nedsat vitamin B₁₂-absorption.

Omeprazol er en CYP2C19-hæmmer. Ved start og afslutning af behandling med omeprazol skal risikoen for interaktioner med lægemidler, som metaboliseres via CYP2C19, tages i betragtning. Der er set interaktion mellem clopidogrel og omeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af denne interaktion er uafklaret. Som en forholdsregel frarådes samtidig brug af omeprazol og clopidogrel.

Alvorlig hypomagnesiæmi har være rapporteret hos patienter behandlet med PPI'er, såsom omeprazol, i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi som træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi kan forekomme, men kan begynde stille og kan blive overset. Tilstanden forbedres hos de fleste patienter efter magnesium erstatning og seponering af PPI.

Det bør overvejes at måle serum magnesium før opstart af PPI behandling og regelmæssigt under behandlingen hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling eller tager PPI'er samtidigt med digoxin eller andre lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika).

Som ved al langtidsbehandling, især når behandlingsvarigheden overstiger et år, bør patienterne tilses regelmæssigt.

Protonpumpehæmmere kan øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygfrakturer beskedent, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer især hvis det bruges i høje doser og over lange behandlingsperioder (> 1 år). Observationsstudier antyder, at protonpumpehæmmere kan øge den overordnede risiko for fraktur med 10-40 %. Noget af denne øgning kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose bør modtage behandling i henhold til gældende kliniske guidelines og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis sådanne hudreaktioner optræder, navnlig på hudområder udsat for sol, og er ledsaget af artralgi, bør patienten straks søge læge, og lægen bør overveje at seponere Omeprazol "Amarox", SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Interferens med laboratorieundersøgelser

Forhøjethromogranin A (CgA-niveau) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør omeprazol seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis indholdet af CgA og gastrin ikke er returneret til referenceområdet ved den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

Selvom det ikke er anbefalet kan nogle børn med kroniske sygdomme behøve langvarig behandling.

Omeprazol "Amarox" enterokapsler indeholder saccharose. Patienter med sjældne, arvelige tilstande som fructoseintolerans, glucose-galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel bør ikke tage dette lægemiddel.

Behandling med protonpumpehæmmere kan medføre en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter* og muligvis også *Clostridium difficile* hos patienter, der er hospitalsindlagte. (se pkt. 5.1).

Som ved al langtidsbehandling, især når behandlingsvarigheden overstiger et år, bør patienterne tilses regelmæssigt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Omeprazols virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Lægemidler med pH-afhængig absorption

Den nedsatte intragastriske surhedsgrad under behandling med omeprazol kan øge eller nedsætte absorptionen af aktive stoffer med gastrisk pH-afhængig absorption.

Nelfinavir, atazanavir

Plasmakoncentrationerne af nelfinavir og atazanavir reduceres ved co-administration af omeprazol.

Samtidig administration af omeprazol og nelfinavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Co-administration af omeprazol (40 mg en gang daglig) reducerede den gennemsnitlige eksponering for nelfinavir med ca. 40 %, og den gennemsnitlige eksponering for den farmakologisk aktive metabolit M8 blev reduceret med 75-90 %. Interaktionen kan også involvere hæmning af CYP2C19.

Samtidig administration af omeprazol og atazanavir kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Samtidig administration af omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til raske frivillige resulterede i en reduktion af atazanavir-eksponeringen på 75 %. Øgning af atazanavirdosis til 400 mg kompenserede ikke for indvirkningen af omeprazol på atazanavir-eksponeringen. Co-administration af omeprazol (20 mg en gang daglig) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til raske frivillige resulterede i et fald i eksponeringen for atazanavir på ca. 30 % sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig.

Digoxin

Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoxin til raske frivillige øgede biotilgængeligheden af digoxin med 10 %. Digoxintoksicitet er sjældent blevet rapporteret. Dog bør der udvises forsigtighed, når omeprazol gives i høje doser til ældre patienter. Serumkoncentrationen af digoxin bør monitoreres.

Clopidogrel

Resultater fra studier hos raske forsøgspersoner har vist en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) interaktion mellem clopidogrel (300 mg belastningsdosis/75 mg dagligt vedligeholdelsesdosis) og omeprazol (80 mg peroral dosis dagligt), der resulterede i et fald på 46 % (gennemsnitsværdi) i eksponering af clopidogrels aktive metabolit og et fald på 16 % (gennemsnitsværdi) i den maksimale hæmning af (ADP-induceret) trombocyttaggregationen.

Inkonsistente data vedrørende de kliniske konsekvenser af PK/PD interaktionen med hensyn til større kardiovaskulære hændelser er blevet rapporteret fra observations- og

kliniske studier. Som forebyggende foranstaltning frarådes derfor samtidig anvendelse af omeprazol og clopidogrel (se pkt. 4.4).

Andre lægemidler

Absorptionen af posaconazol, erlotinib, ketoconazol og itraconazol reduceres signifikant, og den kliniske effekt kan være nedsat. Med hensyn til posaconazol og erlotinib bør samtidig anvendelse undgås.

Lægemidler, der metaboliseres via CYP2C19

Omeprazol er en moderat inhibitor af CYP2C19, som er det primære enzym i omeprazols metabolisme. Derfor kan metabolismen af aktive stoffer, der indtages samtidig og metaboliseres af CYP2C19, nedsættes, og den systemiske eksponering for disse lægemidler øges. Eksempler på sådanne lægemidler er R-warfarin og andre vitamin K-antagonister, cilostazol, diazepam og phenytoin.

Cilostazol

Omeprazol givet i doser på 40 mg til raske frivillige i en cross-over undersøgelse øgede C_{max} og arealet under plasmakoncentration-tid-kurven (AUC) for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 % og for en af dets aktive metabolitter med henholdsvis 29 % og 69 %.

Phenytoin

Det anbefales at monitorere plasmakoncentrationen af phenytoin de to første uger efter initiering af omeprazolbehandling. Såfremt phenytoindosis justeres, anbefales monitorering og yderligere dosisjustering ved afslutning af omeprazolbehandling.

Ukendt mekanisme

Saquinavir

Samtidig administration af omeprazol og saquinavir/ritonavir resulterede i øgede plasmakoncentrationer af saquinavir på op til omkring 70 %. Dette var forbundet med god tolerabilitet i HIV-inficerede patienter.

Tacrolimus

Det er rapporteret, at samtidig administration af omeprazol øger serumniveauet af tacrolimus. Koncentrationen af tacrolimus samt nyrefunktionen (kreatininclearance) bør monitoreres, og tacrolimusdosis justeres om nødvendigt.

Methotrexat

Ved samtidig administration af protonpumpehæmmere er der set stigende methotrexatkoncentrationer hos nogle patienter. Ved administration af methotrexat i høj dosis kan det være nødvendigt midlertidigt at seponere administrationen af omeprazol.

Andre lægemidlers virkning på omeprazols farmakokinetik

Inhibitorer af CYP2C19 og/eller CYP3A4

Da omeprazol metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4, kan lægemidler, der hæmmer CYP2C19 eller CYP3A4 (såsom clarithromycin og voriconazol), medføre øgede serumniveauer af omeprazol, idet omeprazols metaboliseringshastighed falder. Samtidig behandling med voriconazol resulterede i mere end en fordobling af omeprazol-eksponeringen. Eftersom høje doser af omeprazol har været veltolereret, er det typisk ikke

nødvendigt at justere omeprazoldosis. Dog bør dosisjustering overvejes hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og hvis langvarig behandling er indiceret.

Induktorer af CYP2C19 og/eller CYP3A4

Lægemidler, der inducerer CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (såsom rifampicin og perikon), kan medføre nedsat serumkoncentration af omeprazol, idet omeprazols metaboliseringshastighed øges.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Dyreforsøg med oral administration af den racemiske omeprazolblanding tyder ikke på nogen påvirkning af fertiliteten.

Graviditet

Resultater fra tre prospektive, epidemiologiske undersøgelser (med resultater fra mere end 1.000 eksponeringer) viser ingen skadelige virkninger af omeprazol på graviditeten eller på fostrets/det nyfødte barns sundhedstilstand. Omeprazol kan anvendes under graviditet.

Amning

Omeprazol udskilles i modermælk, men det er ikke sandsynligt, at barnet påvirkes, når der anvendes terapeutiske doser.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Omeprazol "Amarox" påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der kan forekomme bivirkninger som f.eks. svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Patienter, der påvirkes af disse, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De almindeligst forekommende bivirkninger (ses hos 1-10 % af patienterne) er hovedpine, abdominalsmerter, obstipation, diarré, flatulens og kvalme/opkastning.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er påvist eller anset som mulige i omeprazols kliniske forsøgsprogram og post-marketing. Ingen var dosisafhængige. Bivirkningerne er nedenfor anført efter frekvens og organklasse.

Frekvenskategorierne er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

| Organklasse/frekvens | Bivirkning |
|--------------------------------|---|
| Blod og lymfesystem | |
| Sjælden: | Leukopeni, trombocytopeni |
| Meget sjælden: | Agranulocytose, pancytopeni |
| Immunsystemet | |
| Sjælden: | Overfølsomhedsreaktioner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/shock |
| Metabolisme og ernæring | |

| | |
|--|---|
| Sjælden: | Hyponatriæmi |
| Frekvens ikke kendt: | Hypomagnesiæmi; svær hypomagnesiæmi kan forårsage hypokalcæmi. Hypomagnesiæmi kan også være forbundet med hypokaliæmi |
| Psykiske forstyrrelser | |
| Ikke almindelig: | Insomni |
| Sjælden: | Agitation, konfusion, depression |
| Meget sjælden: | Aggression, hallucinationer |
| Nervesystemet | |
| Almindelig: | Hovedpine |
| Ikke almindelig: | Svimmelhed, paræstesi, døsigthed |
| Sjælden: | Smagsforstyrrelser |
| Øjne | |
| Sjælden: | Uklart syn |
| Øre og labyrint | |
| Ikke almindelig: | Vertigo |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Sjælden: | Bronkospasme |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Almindelig: | Abdominalsmerte, obstipation, diarré, flatulens, kvalme/opkastning, benigne gastriske polypper. |
| Sjælden: | Mundtørhed, stomatitis, gastrointestinal candidiasis |
| Frekvens ikke kendt | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje | |
| Ikke almindelig: | Forhøjede leverenzymmer |
| Sjælden: | Hepatitis med eller uden gulsot |
| Meget sjælden: | Leversvigt, encefalopati hos patienter med præeksisterende leversygdom |
| Hud og subkutane væv | |
| Ikke almindelig: | Dermatitis, pruritus, hududslæt, urticaria |
| Sjælden: | Alopeci, fotosensibilitet |
| Meget sjælden: | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) |
| Ikke kendt: | Subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4). |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | |
| Ikke almindelig | Fraktur på hofte, håndled eller rygrad |
| Sjælden: | Artralgi, myalgi |
| Meget sjælden: | Muskelsvaghed |
| Nyrer og urinveje | |
| Sjælden: | Interstitiel nefritis |
| Det reproduktive system og mammae | |
| Meget sjælden: | Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Ikke almindelig: | Utilpashed, perifere ødemer |
| Sjælden: | Øget svedtendens |

Pædiatrisk population

Omeprazols sikkerhed er undersøgt hos i alt 310 børn mellem 0 og 16 år med syrerelateret sygdom. Der er begrænsede langtids-sikkerhedsdata fra 46 børn, som i op til 749 dage fik

omeprazol som vedligeholdelsesbehandling i et klinisk forsøg for svær erosiv øsofagitis. Bivirkningsprofilen var generelt den samme som hos voksne i både korttids- og langtidsbehandling. Der er ingen langtidsdata vedrørende effekten af omeprazolbehandling på puberteten og vækst.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er begrænset information til rådighed om virkningerne af overdosering med omeprazol hos mennesker. I litteraturen er doser op til 560 mg beskrevet, og lejlighedsvis er der rapporteret om enkelte orale doser på op til 2.400 mg omeprazol (120 gange større end den sædvanligt anbefalede kliniske dosis). Der er rapporteret om kvalme, opkastning, svimmelhed, abdominale smerter, diarré og hovedpine. I enkelte tilfælde er apati, depression og konfusion også blevet beskrevet.

De beskrevne symptomer har været forbigående, og der er ikke rapporteret om alvorlige følgevirkninger. Eliminationshastigheden var uændret ved øgede doser (1. ordens kinetik). Behandlingen er, hvis nødvendig, symptomatisk.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: A 02 BC 01. Midler mod mavesår og gastro-oesophageal reflux (GERD), protonpump hæmmer.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Omeprazol, en racemisk blanding af to enantiomerer, nedsætter sekretionen af mavesyre ved en yderst målrettet virkningsmekanisme. Det er en specifik inhibitor af syrepumpen i parietalcellerne. Der er en hurtig indtrædende effekt, og kontrol opnås gennem reversibel inhibering af mavesyresekretionen med en daglig dosering.

Omeprazol er en svag base, der koncentrerer og omdannes til den aktive form i det meget sure miljø i parietalcellernes intracellulære canaliculi, hvor det hæmmer enzymet H⁺,K⁺-ATPase, syrepumpen. Denne virkning på det sidste trin i processen for dannelse af mavesyre er dosisafhængig og sikrer en meget effektiv hæmning af såvel basal som stimuleret syresekretion, uanset stimuli.

Farmakodynamiske virkninger

Alle observerede farmakodynamiske virkninger kan forklares ved omeprazols virkning på syresekretionen.

Virkning på mavesyresekretionen

En oral dosis omeprazol en gang daglig giver en hurtig og effektiv hæmning af mavesyresekretionen i dag- og nattetimerne med maksimal virkning inden for 4 dages behandling. Med omeprazol 20 mg bibeholdes en gennemsnitlig reduktion af ventriklens surhedsgrad på mindst 80 % over 24 timer hos patienter med duodenalt ulcus, mens den gennemsnitlige reduktion af den maksimale syreproduktion efter pentagastrinstimulering er ca. 70 % 24 timer efter dosisindgift.

En oral dosis omeprazol på 20 mg til patienter med duodenalt ulcus opretholder intragastisk pH på ≥ 3 i gennemsnitligt 17 timer ud af en periode på 24 timer.

Som en konsekvens af nedsat syreproduktion og nedsat surhedsgrad i ventriklen reducerer/normaliserer omeprazol dosisafhængigt øsofagus eksponering for syre hos patienter med gastroøsofageal reflukssygdom.

Hæmningen af syresekretionen er relateret til AUC for omeprazol og ikke til den aktuelle plasmakoncentrationen på et givet tidspunkt.

Der er ikke set taktyfylaksi under behandling med omeprazol.

*Virkning på *H. pylori**

H. pylori er associeret med peptisk ulcussygdom, inklusive duodenal og gastrisk ulcussygdom. *H. pylori* er en vigtig faktor i udvikling af gastritis. *H. pylori* er sammen med mavesyre vigtige faktorer i udviklingen af peptisk ulcussygdom. *H. pylori* er en vigtig faktor ved udviklingen af atrofisk gastritis, som associeres med en øget risiko for udvikling af ventrikelcancer.

Eradikation af *H. pylori* med omeprazol og antibiotika er forbundet med høj grad af heling og langtidsremission af peptiske ulcera.

2-stof-terapi er blevet gennemprøvet og vurderes at være mindre effektive end 3-stof-terapi. De kan dog overvejes i tilfælde, hvor overfølsomhed udelukker 3-stof-terapierne.

Anden effekt relateret til syrehæmning

Ved langtidsbehandling er der rapporteret en noget øget frekvens af gastriske, glandulære cyster. Disse ændringer, der er en fysiologisk konsekvens af udtalt hæmning af syresekretionen, er godartede og synes at være reversible.

Nedsat gastrisk surhedsgrad, uanset årsag inklusive protonpumpehæmmere, øger antallet af normalt forekommende bakterier i mave-tarm-kanalen. Behandling med syrehæmmende farmaka kan derfor medføre en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter* og muligvis også *Clostridium difficile* hos patienter, der er hospitalsindlagte.

Under behandling med sekretionshæmmende lægemidler stiger indholdet af gastrin i serum som reaktion på den nedsatte syresekretion. Også indholdet af CgA stiger på grund af den nedsatte gastriske aciditet. Det forhøjede indhold af CgA kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. Den foreliggende publicerede dokumentation

antyder, at protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger før måling af CgA. Dette er for at eventuelle falskt forhøjede værdier af CgA i forbindelse med behandling med protonpumpehæmmere kan vende tilbage til referenceområdet.

Ved langtidsbehandling med omeprazol er der hos både børn og voksne i nogle tilfælde set en øgning i antallet af ECL-celler, som muligvis er relateret til den øgede plasmakoncentration af gastrin. Resultaterne anses ikke for at have nogen klinisk relevans.

Pædiatrisk population

I et ikke-kontrolleret forsøg med børn (mellem 1 og 16 år) med svær refluxøsofagitis forbedrede omeprazol i doser mellem 0,7-1,4 mg/kg graden af øsofagitis i 90 % af tilfældene og reducerede refluxsymptomerne signifikant. I et enkeltblindet forsøg blev børn mellem 0 og 24 måneder med klinisk diagnosticeret gastroøsofageal refluxsygdom behandlet med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Hyppigheden af episoder med opkastning/regurgitation faldt med 50 % efter 8 ugers behandling uanset dosis.

Eradikation af H. pylori hos børn

Et randomiseret dobbeltblindet klinisk forsøg (Héliot-studiet) konkluderede, at omeprazol i kombination med to antibiotika (amoxicillin og clarithromycin) var sikkert og effektivt i behandlingen af *H. pylori*-infektion hos børn fra 4 år med gastritis. Frekvens for eradikation af *H. pylori*: 74,2 % (23/31 patienter) med omeprazol + amoxicillin + clarithromycin versus 9,4 % (3/32 patienter) med amoxicillin + clarithromycin. Med hensyn til dyspeptiske symptomer var der dog ikke evidens for kliniske fordele. Dette forsøg giver ingen informationer om børn under 4 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Omeprazol og omeprazolmagnesium er syrelabile og administreres derfor oralt som enterocoatede granulater i kapsler eller tabletter. Absorptionen af omeprazol er hurtig med maksimale plasmakoncentrationer cirka 1-2 timer efter dosering. Absorption af omeprazol finder sted i tyndtarmen og er sædvanligvis fuldstændig i løbet af 3-6 timer. Samtidig indtagelse af føde påvirker ikke biotilgængeligheden. Den systemiske tilgængelighed (biotilgængelighed) af omeprazol efter en enkel oral dosis er ca. 40 %. Efter gentagen dosering en gang daglig øges biotilgængeligheden til ca. 60 %.

Fordeling

Hos raske forsøgspersoner er det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_{dapp}) ca. 0,3 l/kg legemsvægt. Plasmaproteinbindingsgraden af omeprazol er ca. 97 %.

Biotransformation

Omeprazol metaboliseres fuldstændigt af cytochrom P-450-systemet (CYP). Størstedelen af omeprazols metabolisme er afhængig af det polymorft formulerede CYP2C19, som er ansvarligt for dannelsen af hydroxyomeprazol, der er den primære metabolit i plasma. Den resterende del er afhængig af en anden specifik isoform CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen af omeprazolsulfon. Som en konsekvens af omeprazols høje affinitet til CYP2C19 er der potentiale for kompetitiv inhibering og metabolisk lægemiddel-lægemiddel interaktioner med andre substrater for CYP2C19. På grund af den lave affinitet til CYP3A4 har omeprazol dog ikke potentialet til at inhibere metabolismen af andre CYP3A4-substrater. Endvidere mangler omeprazol en hæmmende virkning på de vigtigste CYP-enzymmer.

Ca. 3 % af den kaukasiske befolkning og 15-20 % af den asiatiske befolkning mangler et funktionelt CYP2C19-enzym og kaldes "poor metabolisers". Sandsynligvis er omeprazols metabolisme hos disse personer hovedsageligt katalyseret af CYP3A4. Efter gentagen administration af 20 mg omeprazol en gang daglig var middel-AUC 5-10 gange højere hos "poor metabolisers" end hos individer med et funktionelt CYP2C19-enzym ("extensive metabolisers"). De gennemsnitlige peak- plasmakoncentrationer var også 3-5 gange højere. Dette har dog ingen konsekvenser for doseringen af omeprazol.

Elimination

Halveringstiden for omeprazols elimination fra plasma er som regel under 1 time både efter enkelt og gentagen oral dosering en gang daglig. Omeprazol elimineres fuldstændigt fra plasma mellem doserne uden tendens til akkumulering ved administration en gang daglig. Næsten 80 % af en oral omeprazoldosis udskilles som metabolitter i urinen, den resterende del, som primært stammer fra galdesecretion, i fæces.

Linearitet/non-linearitet

AUC øges ved gentagen administration af omeprazol. Denne øgning er dosisafhængig og resulterer i et ikke-lineært dosis-AUC-forhold efter gentagen administration. Denne tids- og dosisafhængighed skyldes et fald i *first pass* metabolismen og systemisk clearance, som sandsynligvis skyldes omeprazols og/eller dets metabolitters (f.eks. sulfonets) hæmning af CYP2C19-enzymet. Der er ikke fundet metabolitter med effekt på den gastriske syresekretion.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Omeprazols metabolisme er nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion, hvilket resulterer i en øget AUC. Omeprazol viser ingen tendens til akkumulering ved dosering en gang daglig.

Nedsat nyrefunktion

Omeprazols farmakokinetik inklusive systemiske biotilgængelighed og eliminationshastighed er uændret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Ældre

Omeprazols metabolisme er noget nedsat hos ældre personer (75-79 år).

Pædiatriske population

Ved behandling med de anbefalede doser til børn fra 1 år, sås tilsvarende plasmakoncentrationer som hos voksne. Hos børn yngre end 6 måneder er omeprazols clearance lav på grund af lav metaboliseringskapacitet for omeprazol.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Gastrisk ECL-celle-hyperplasi og karcinoider er observeret i livslange studier hos rotter behandlet med omeprazol. Disse forandringer er et resultat af langvarig hypergastrinæmi, der er sekundær til syrehæmning.

Tilsvarende forandringer er fundet efter behandling med H₂-receptorantagonister, protonpump hæmmere og efter gastrisk fundektomi. Disse ændringer er derfor ikke en direkte effekt af et enkelt lægemiddel.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Granulat

Sukkerkugler

Hypromellose 2910 5CPS

Talkum

Natriumhydroxid

Methakrylsyre-ethylacrylat-copolymer (1:1) dispergeret 30 procent

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Kapsler

Gelatine

Jernoxid rød (E172)

Titandioxid (E171)

Blæk til prægning

Shellak (E904)

Jernoxid sort (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Omeprazol "Amarox" 10 mg:

Aluminium/aluminium blisterpakning i en ydre karton: 30, 50, 50×1, 56, 56×1, 60, 98, 100 og 500 enterokapsler.

HPDE-beholder: 30 og 100 enterokapsler.

Omeprazol "Amarox" 20 mg:

Aluminium/aluminium blisterpakning i en ydre karton: 15, 28, 28×1, 30, 50, 50×1, 56, 56×1, 60, 98, 100 og 500 enterokapsler.

HPDE-beholder: 30 og 100 enterokapsler.

Omeprazol "Amarox" 40 mg:

Aluminium/aluminium blisterpakning i en ydre karton: 7, 7×1, 10, 14, 14×1, 15, 28, 28×1, 30, 50, 50×1, 56, 56×1, 60, 98, 100 og 500 enterokapsler.

HPDE-beholder: 14, 30 og 100 enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

- 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**
Ingen særlige forholdsregler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Holland
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
10 mg: 53798
20 mg: 53799
40 mg: 53800
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
25. september 2015
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
18. juni 2021