****

**17. november 2023**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Omeprazol "Amarox", hårde enterokapsler 10 mg, pakningsstørrelser ≤ 28 stk., og 20 mg, pakningsstørrelser ≤ 14 stk.**

**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.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

10 mg: En enterokapsel indeholder 45 mg saccharose.

20 mg: En enterokapsel indeholder 90 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.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Omeprazol "Amarox" enterokapsler, hårde er indiceret til behandling af reflukssymptomer (f.eks. halsbrand og syreregurgitation) hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis 20 mg en gang daglig i 14 dage.

De kan være nødvendigt at tage tabletterne i 2-3 på hinanden følgende dage for at opnå en bedring af symptomerne.

De fleste patienter fik fuldstændig lindring af halsbrand inden for 7 dage. Når der er fuldstændig lindring af symptomer, skal behandlingen seponeres.

Særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion skal rådgives af en læge, inden de tager Omeprazol "Amarox" (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendigt 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 elle knuses.

*Patienter, der har svært ved at synke*:

Del kapslen og opslæm den i en skefuld vand uden kulsyre – og hvis de ønskes, bland med frugtjuice eller æblemos. Opslæmningen skal indtages med det samme (eller inden for 30 minutter). Opløsningen skal altid omrøres umiddelbart før den drikkes. Skyl glasset efter med et halvt glas vand som også drikkes.

**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 protonoumpehæmmere 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 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.

Patienter med langvarige tilbagevendende symptomer på fordøjelsesbesvær eller halsbrand bør konsultere deres læge med regelmæssige intervaller. Specielt patienter over 55 år, som dagligt tager ikke-receptpligtige lægemidler mod fordøjelsesbesvær og halsbrand, bør informere deres apotek eller læge.

Patienter bør instrueres i at kontakte lægen, hvis:

* De tidligere har haft gastrisk ulcus eller fået foretaget gastrointestinal kirurgi
* De har fået kontinuerlig symptomatisk behandling for fordøjelsesbesvær eller halsbrand i 4 uger eller mere
* De har gulsot eller alvorlig leversygdom
* De er over 55 år og får nye eller nyligt ændrede symptomer

Patienterne bør ikke tage omeprazol som et forebyggende lægemiddel.

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.

Nedsat nyrefunktion

Akut tubulointerstitiel nefritis (TIN) er set hos patienter, der tager omeprazol, og kan forekomme når som helst under behandling med omeprazol (se punkt 4.8). Akut tubulointerstitiel nefritis kan forværres til nyresvigt.

Omeprazol bør seponeres ved mistanke om TIN, og passende behandling bør iværksættes med det samme.

*Interferens med laboratorieundersøgelser*

Forhøjet chromogranin A (CgA-niveau) kan interfere 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.

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).

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

**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 pharmakokinetisk (PK)/phamrkodynamisk (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 hæmming af (ADP-induceret) trombocytaggregationen.

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 erlonitib 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 Cmax 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 omprazolbehandling.

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 omprazol, idet omeprazols metaboliseringshastighed falder. Samtidig behandling med voriconazol resulterede i mere end en fordobling af omeprazol­eksponeringen. 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 Fertilitet, 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 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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, abdominalsmerte, 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 (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), Sjælden (≥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 hypocalcæmi. 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, døsighed |
| 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 leverenzymer |
| 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: | Tubulointerstitiel nefritis (med mulig forværring til nyresvigt) |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Meget sjælden: | Gynækomasti |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Ikke almindelig: | Utilpashed, perifere ødemer |
| Sjælden: | Øget svedtendens |

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](http://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**

 HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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 koncentreres 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 plasmakoncentration på et givet tidspunkt.

Der er ikke set takyfylaksi 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-terapier er blevet gennemprøvet og vurderes at være mindre effektive end 3-stof-terapier. 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 inholdet 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 refluksøsofagitis forbedrede omeprazol i doser mellem 0,7-1,4 mg/kg graden af øsofagitis i 90 % af tilfældene og reducerede reflukssymptomerne signifikant. I et enkeltblindet forsøg blev børn mellem 0 og 24 måneder med klinisk diagnosticeret gastroøsofageal reflukssygdom 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 (Vdapp) 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 metabolisering 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-enzymer.

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 metabolisering 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 galdesekretion, 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).

*Pædiatrisk 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 Non-kliniske 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, protonpumpehæmmere og efter gastrisk fundektomi. Disse ændringer er derfor ikke en direkte effekt af et enkelt lægemiddel.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Granulat*

Sukkerkugler

Hypromellose 2910 5CPS

Talcum

Nattriumhydroxid

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 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Omeprazol "Amarox" 10 mg:

Aluminium/aluminium blisterpakning i en ydre karton: 7, 7×1, 10, 14, 14×1, 15, 28 og 28×1 enterokapsler.

HPDE-beholder: 14 enterokapsler.

Omeprazol "Amarox" 20 mg:

Aluminium/aluminium blisterpakning i en ydre karton: 7, 7×1, 10, 14 og 14×1 enterokapsler.

HPDE-beholder: 14 enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse 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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 25. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. november 2023