****

19. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Omeprazole ”Teva”, hårde enterokapsler**

**20 mg, pakningsstørrelser > 14 stk.**

**0. D.SP.NR.**

 27926

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Omeprazole ”Teva”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver kapsel indeholder 20 mg omeprazol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver kapsel indeholder 80 mg saccharose.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Hårde enterokapsler.

Hver kapsel består af en orange bund og en blå top. Kapslen er mærket med bogstavet ”O” på toppen og nummer ”20” på bunden med hvidt blæk. Kapslen indeholder hvide til råhvide granulatkorn.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Omeprazole ”Teva” 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 refluksøsofagitis
* Vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluksøsofagitis
* Behandling af symptomgivende gastroøsofageal reflukssygdom
* Behandling af Zollinger-Ellisons syndrom.

Pædiatrisk anvendelse

*Børn over 1 år og ≥ 10 kg*

* Behandling af refluksøsofagitis
* Symptomatisk behandling af halsbrand og syreregurgitation ved gastroøsofageal reflukssygdom.

*Børn og unge over 4 år*

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

**4.2 Dosering og administration**

 **Dosering**

 **Ikke alle godkendte doseringsmuligheder/anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.**

Voksne

*Behandling af duodenale ulcera*

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

*Profylaktisk mod recidiverende gastriske ulcera*

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

*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 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicillin 1.000 mg, alle to gange dagligt i en uge, eller
* omeprazol 20 mg + clarithromycin 250 mg (alternativt 500 mg) + metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), alle to gange dagligt i en uge, eller
* omeprazol 40 mg en gang dagligt med amoxicillin 500 mg og metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), begge tre gange dagligt 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 20 mg omeprazol en gang dagligt. Hos de fleste patienter ses heling inden for fire uger. Hos de patienter, hvor heling ikke er fuldstændig efter det initiale forløb, ses heling sædvanligvis i løbet af yderligere fire 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 dagligt.

*Behandling af refluksøsofagitis*

Den anbefalede dosis er 20 mg omeprazol en gang dagligt. Hos de fleste patienter ses heling inden for fire uger. Hos de patienter, hvor heling ikke er fuldstændig efter det initiale forløb, ses heling sædvanligvis i løbet af yderligere fire ugers behandling.

Hos patienter med svær øsofagitis anbefales 40 mg omeprazol en gang dagligt, og heling opnås sædvanligvis inden for otte uger.

*Langvarig vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluksøsofagitis*

Til langvarig vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluksøsofagitis er den anbefalede dosis 10 mg omeprazol en gang dagligt. Om nødvendigt kan dosis øges til 20-40 mg omeprazol en gang dagligt.

*Behandling af symptomgivende gastroøsofageal reflukssygdom*

Den anbefalede dosis er 20 mg omeprazol dagligt. Nogle patienter kan respondere tilstrækkeligt på 10 mg dagligt, og individuel dosisjustering bør derfor overvejes.

Hvis symptomkontrol ikke er opnået efter fire ugers behandling med 20 mg omeprazol dagligt, 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 60 mg omeprazol dagligt. Alle patienter med svær sygdom og utilstrækkeligt respons på anden behandling er blevet effektivt kontrolleret, og mere end 90 % af patienterne bibeholdt 20-120 mg omeprazol dagligt. Når dosis overskrider 80 mg omeprazol dagligt, bør dosis deles og gives to gange dagligt.

Pædiatrisk population

*Børn over 1 år og ≥ 10 kg*

*Behandling af refluksøsofagitis.*

*Symptomatisk behandling af halsbrand og syreregurgitation ved gastroøsofageal reflukssygdom.*

Dosisanbefalinger:

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

*Refluksøsofagitis*

Behandlingstiden er 4-8 uger.

*Symptomatisk behandling af halsbrand og syreregurgitation ved gastroøsofageal reflukssygdom*

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.

Dosisanbefalinger:

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

Administration:

Det anbefales at tage Omeprazole ”Teva” 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 eller efter at have blandet indholdet med en svagt syreholdig væske som f.eks. frugtjuice eller æblemos eller i vand uden kulsyre. Patienterne bør instrueres i, at opslæmningen skal indtages med det samme (eller inden for 30 minutter), og det skal altid omrøres, lige inden det drikkes, og glasset skylles med et halvt glas vand, der også drikkes.

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

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof, substituerede benzimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i 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 atazanavirdosis 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 B12-vitamin (cyanocobalamin) på grund af hypo- eller aklorhydri. Ved langtidsbehandling bør der tages højde for dette hos patienter med reduceret depot eller risikofaktorer for nedsat B12-vitamin-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 været rapporteret hos patienter behandlet med protonpumpehæmmere (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 magnesiumerstatning og seponering af PPI.

Det bør overvejes at måle serummagnesium 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).

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller fatale, i henholdsvis meget sjældne og sjældne tilfælde i forbindelse med omeprazolbehandling.

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 D-vitamin 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 Omeprazole Teva. 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 laboratorieprøver*

Forhøjet chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør Omeprazole ”Teva” 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.

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

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

*Saccharose*

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige lidelser som fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller invertase-isomaltase-insufficiens bør ikke tage denne medicin.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, dvs. at det i det væsentlige er ”natrium-frit”.

**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 dagligt) 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 en gang dagligt) 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 dagligt) 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 dagligt.

*Digoxin*

Samtidig behandling med omeprazol (20 mg dagligt) og digoxin til raske frivillige øgede biotilgængeligheden af digoxin med 10 %. Digoxin-toksicitet 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)/pharmkodynamisk (PD) interaktion mellem clopidogrel (300 mg initialdosis/75 mg daglig 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) trombocytaggregationen.

Inkonsistente data vedrørende de kliniske konsekvenser af denne farmakokinetiske/farmakodynamiske interaktion med hensyn til større kardiovaskulære hændelser er blevet rapporteret fra observatoriske og kliniske undersøgelser. 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 K-vitamin-antagonister, cilostazol, diazepam og phenytoin.

*Cilostazol*

Omeprazol givet i doser på 40 mg til raske frivillige i et Cross over-studie 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 methotrexat og en protonpumpehæmmer er niveauet af methotrexat øget hos nogle patienter. Ved høje doser af methotrexat skal det overvejes midlertidigt at seponere 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 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**

 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 graviditeten.

Amning

 Omeprazol udskilles i human mælk, men der forventes ingen påvirkning af det ammende barn ved terapeutiske doser.

Fertilitet

Dyrestudier med racemisk blandet omeprazol givet oralt indicerer ikke en effekt på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Dette lægemiddel påvirker sandsynligvis 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**

 Resume af sikkerhedsprofilen

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

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), i forbindelse med omeprazolbehandling (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er påvist eller anset som mulige i omeprazols kliniske forsøgsprogram og efter markedsføring. 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  |
| Ikke kendt: | Hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4). Svær hypomagnesiæmi kanforårsage 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:  | abdominalsmerter, kvalme/ opkastning, flatulens, benigne gastriske polypper |
| Sjælden:  | Mundtørhed, stomatitis, gastrointestinal candidiasis |
| 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, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| 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 ryggrad (se pkt. 4.4). |
| 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 |

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 studie 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 pubertet 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. Læger og sundhedspersonale 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**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod mavesår og gastro-oesophageal reflux (GERD), protonpumpe-hæmmere.

 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.

Farmakodynamisk virkning

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

*Virkning på mavesyresekretionen*

En oral dosis omeprazol en gang dagligt 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 arealet under plasmakoncentration-tid-kurven (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, herunder 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 kendt 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, hos hospitalsindlagte patienter, muligvis også *Clostridium difficile*.

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 studie 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 studie 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 studie (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 studie 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 dagligt 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 dagligt var middel-AUC 5-10 gange højere hos ”poor metabolisers” end hos individer med et funktionelt CYP2C19-enzym (”extensive metabolisers”). De gennemsnitlige peakplasmakoncentrationer 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 én time både efter enkelt og gentagen oral dosering en gang dagligt. Omeprazol elimineres fuldstændigt fra plasma mellem doserne uden tendens til akkumulering ved administration en gang dagligt. 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 dagligt.

*Nedsat nyrefunktion*

Omeprazols farmakokinetik, herunder systemiske biotilgængelighed og eliminations-hastighed, 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 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, protonpumpehæmmere og efter gastrisk fundektomi. Disse ændringer er derfor ikke en direkte effekt af et enkelt lægemiddel.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Kapselindhold

Saccharosekugler (saccharose og majsstivelse)

Natriumstivelsesglycolat

Natriumlaurilsulfat

Povidon K30

Trinatriumphosphat dodecahydrat

Hypromellose

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Triethylcitrat

Natriumhydroxid

Titandioxid (E171)

Talcum

Kapseltop

Erythrosin (E127)

Indigotin (E132)

Titandioxid (E171)

Vand

Gelatine

Kapselbund

Quinolingult (E104)

Erythrosin (E127)

Titandioxid (E171)

Vand

Gelatine

Blæk

Shellac

Povidon

Propylenglycol

Natriumhudroxid

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Beholdere:

Holdbarhed efter første åbning er 90 dage.

*Kun gældende for 20 mg med 250 stk. i en 250 ml beholder:*

Holdbarhed efter første åbning er 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Blister:

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Beholdere:

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Omeprazol kapsler fås i hvide HDPE-beholdere med hvide, anbruds- og børnesikrede PP-skruelåg med tørremiddel.

Pakninger med 15, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56 (2x28), 60 (2x30), 84 (2x42), 90 (3x30), 98 (7x14), 100 (2x50), 250 (5x50) eller 500 (10x50) kapsler.

Omeprazol kapsler fås i OPA/Al/PVC/Al-blisterpakninger. Pakninger med 15, 20, 21, 25, 28, 30, 35, 42, 50, 50x1 hospitalspakning, 56, 60, 98, eller 100 kapsler.

Lægemidlet fås også i beholder med 250 kapsler.

20 mg i pakningsstørrelserne ≤ 14 kan fås som håndkøbsmedicin.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49119

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 19. februar 2024