1. LEGEMIDLETS NAVN

Omeprazol Medical Valley 10 mg harde enterokapsler
Omeprazol Medical Valley 20 mg harde enterokapsler
Omeprazol Medical Valley 40 mg harde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg: Hver enterokapsel inneholder 10 mg omeprazol.
20 mg: Hver enterokapsel inneholder 20 mg omeprazol.
40 mg: Hver enterokapsel inneholder 40 mg omeprazol.

Hjelpestoff med kjent effekt
10 mg: Hver enterokapsel inneholder ca. 6 mg sukrose.
20 mg: Hver enterokapsel inneholder ca. 12 mg sukrose.
40 mg: Hver enterokapsel inneholder ca. 23 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard (enterokapsel).

Omeprazol Medical Valley 10 mg enterokapsler: Hard gelatinkapsel med grønn topp og hvit bunn, størrelse 14 mm x 5 mm, som inneholder hvite til off-white kuleformede granulater.

Omeprazol Medical Valley 20 mg enterokapsler: Hard gelatinkapsel med blå topp og hvit bunn, størrelse 14 mm x 5 mm, som inneholder hvite til off-white kuleformede granulater.

Omeprazol Medical Valley 40 mg enterokapsler: Hard gelatinkapsel med hvit topp og grå bunn, størrelse 16 mm x 6 mm, som inneholder hvite til off-white kuleformede granulater.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Omeprazol Medical Valley er indisert til:

Voksne
- Behandling av duodenalsår
- Profylakse mot residiv av duodenalsår
- Behandling av magesår
- Profylakse mot residiv av magesår
- I kombinasjon med riktig type antibiotika, eradikering av *Helicobacter pylori (H. pylori)* ved magesår
- Behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår
- Profylakse av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår hos pasienter i risikogruppen
- Behandling av refluksøsofagitt
- Langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt
- Behandling av symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Barn
Barn over 1 år og ≥ 10 kg
- Behandling av refluksøsofagitt
- Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal reflukssykdom

Barn og ungdom over 4 år
- I kombinasjon med antibiotika ved behandling av duodenalsår forårsaket av *H. pylori.*

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Behandling av duodenalsår
Anbefalt dose for pasienter med aktivt duodenalsår er 20 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig. De fleste pasienter oppnår tilheling i løpet av to uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første kur, bør behandlingen fortsette i ytterligere to uker. Hos pasienter med duodenalsår som svarer dårlig på behandling, anbefales 40 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen fire uker.

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

Behandling av magesår
Anbefalt dose er 20 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig. De fleste pasienter oppnår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første kur, bør behandlingen fortsette i ytterligere fire uker. Hos pasienter med magesår som svarer dårlig på behandling, anbefales 40 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen åtte uker.

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

Eradikering av H. pylori ved magesår
For eradikering av *H. pylori* bør antibiotika velges ut fra den enkelte pasientens legemiddeltoleranse og i samsvar med nasjonale, regionale og lokale resistensmønstre og retningslinjer for behandling.

- 20 mg Omeprazol Medical Valley + 500 mg klaritromycin + 1000 mg amoksicillin, tatt samtidig to ganger daglig i én uke, eller
- 20 mg Omeprazol Medical Valley + 250 mg klaritromycin (alternativt 500 mg) + 400 mg metronidazol (eller 500 mg eller 500 mg tinidazol), tatt samtidig to ganger daglig i én uke, eller
- 40 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig sammen med både 500 mg amoksicillin og 400 mg metronidazol (eller 500 mg eller 500 mg tinidazol) tre ganger daglig i én uke.

Behandlingen kan gjentas hvis pasienten fortsatt er *H. pylori*-positiv etter behandling.

Behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår
Til behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår, er anbefalt dose 20 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig. De fleste pasienter oppnår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første kur, bør behandlingen fortsette i ytterligere fire uker.

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

Behandling av refluksøsofagitt
Anbefalt dose er 20 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig. De fleste pasienter oppnår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første kur, bør behandlingen fortsette i ytterligere fire uker.
Hos pasienter med alvorlig øsofagitt anbefales 40 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen åtte uker.

Langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt
Til langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt, er anbefalt dose 10 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 20-40 mg Omeprazol Medical Valley én gang daglig.

Behandling av symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom
Vanlig dose er 20 mg Omeprazol Medical Valley daglig. Pasienter kan svare tilstrekkelig godt på 10 mg daglig, og dosen bør derfor tilpasses individuelt. Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter 4 uker med behandling med 20 mg Omeprazol Medical Valley daglig, anbefales ytterligere undersøkelser.

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

Pediatrisk populasjon

Barn over 1 år og ≥ 10 kg
Behandling av refluksøsofagitt
Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal reflukssykdom

Anbefalte doser:

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

Refluksøsofagitt: Behandlingstiden er 4–8 uker.

Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal reflukssykdom:
Behandlingstiden er 2–4 uker. Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter 2–4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere.

Barn og ungdom over 4 år
Behandling av duodenalsår forårsaket av H. pylori
Ved valg av kombinasjonsbehandling bør det tas hensyn til offisielle nasjonale, regionale og lokale retningslinjer vedrørende bakteriell resistens, behandlingsvarighet (det vanligste er 7 dager, men noen ganger opptil 14 dager) og riktig bruk av antibiotika.

Behandlingen bør skje under tilsyn av spesialist.

Anbefalte doser:

Vekt	Dosering
15-30 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 10 mg Omeprazol Medical Valley, 25 mg amoksicillin per kilo kroppsvekt og 7,5 mg klaritromycin per kilo kroppsvekt administreres samtidig to ganger daglig i én uke
31-40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 20 mg Omeprazol Medical Valley, 750 mg amoksicillin og 7,5 mg klaritromycin per kilo kroppsvekt administreres to ganger daglig i én uke
>40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 20 mg Omeprazol Medical Valley, 1 g amoksicillin og 500 mg klaritromycin administreres to ganger daglig i én uke

Spesielle populasjoner:

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, kan det være tilstrekkelig med en døgndose på 10–20 mg (se pkt. 5.2).

Eldre (> 65 år)
Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte
Det anbefales å ta Omeprazol Medical Valley-kapslene om morgenen. Kapslene bør svelges hele med et halvt glass vann. Kapslene må ikke tygges eller knuses ettersom det kan redusere effekten.

For voksne pasienter med svelgeproblemer og for barn som kan drikke eller svelge halvfast mat
Pasienter kan åpne kapselen og svelge innholdet med et halvt glass vann eller etter å blandet innholdet med lett syrlig væske som fruktjuice eller eplemos, eller med vann uten kullsyre. Pasienter skal informeres om at dispersjonen skal tas straks (eller innen 30 minutter), alltid røres rundt rett før den drikkes og skylles ned med et halvt glass vann. Skal ikke tas med melk eller kullsyreholdig vann. Alternativt kan pasienter suge kapselen og svelge granulatene med et halvt glass vann. De enterodrasjerte granulatene skal ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved eventuelle alarmsymptomer (f.eks. signifikant utilsiktet vekttap, tilbakevendende oppkast, dysfagi, hematemese eller melena) og hvis magesår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes, da behandling kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

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

Som alle syreblokkerende legemidler, kan omeprazol redusere absorpsjonen av vitamin B_{12} (cyanocobalamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med

reduserte kroppslagre eller risikofaktorer for redusert absorpsjon av vitamin B_{12} ved langvarig behandling.

Omeprazol er en CYP2C19-hemmer. Ved oppstart og seponering av behandling med omeprazol, bør mulig interaksjon med legemidler som metaboliseres via CYP2C19 tas i betraktning. Det er observert en interaksjon mellom klopidogrel og omeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ikke fastslått. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av omeprazol og klopidogrel unngås.

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert hos pasienter som er behandlet med protonpumpehemmere som omeprazol. Pasientene var behandlet i minst tre måneder, og i de fleste tilfeller i et år. Det kan oppstå alvorlige uttrykk for hypomagnesemi som fatigue, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikulær arytmi, men disse kan komme snikende og kan oversees. Hos de fleste berørte pasientene ble hypomagnesemien bedret etter magnesiumtilskudd og seponering av protonpumpehemmeren. Magnesiumnivåer bør måles før behandlingsstart med protonpumpehemmer og overvåkes under behandling hos pasienter på langvarig behandling eller som tar protonpumpehemmer sammen med digoksin eller andre legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika).

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

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

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)
Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på soleksponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Omeprazol Medical Valley bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Forstyrrelse av laboratorietester
Forhøyede nivåer av kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser for nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med omeprazol stoppes minst fem dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA-nivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmer.

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon
Akutt tubulointerstitiell nefritt (TIN) har vært observert hos pasienter som tar omeprazol, og kan oppstå når som helst under behandling med omeprazol (se pkt. 4.8). Akutt tubulointerstitiell nefritt kan utvikle seg til nyresvikt.
Omeprazol skal seponeres ved mistanke om TIN, og egnet behandling skal iverksettes umiddelbart.

Hjelpestoffer
Omeprazol Medical Valley enterokapsler inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel, bør ikke ta dette legemidlet.

Omeprazol Medical Valley inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkningen av omeprazol på farmakokinetikken til andre virkestoffer

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

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

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

Samtidig administrasjon av omeprazol med atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4). Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg til friske frivillige, resulterte i en 75 % reduksjon av atazanavireksponeringen. Økning av atazanavirdosen til 400 mg, kompenserte ikke for virkningen av omeprazol på atazanavireksponeringen. Samtidig administrasjon av omeprazol (20 mg én gang daglig) og atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg til friske frivillige, førte til en reduksjon av atazanavireksponeringen på ca. 30 % sammenlignet med atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg én gang daglig.

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

Klopidogrel
Resultater fra studier med friske personer har vist en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaksjon mellom klopidogrel (300 mg metningsdose / 75 mg daglig vedlikeholdsdose) og omeprazol (80 mg oralt daglig). Dette resulterte i redusert eksponering for den aktive metabolitten til klopidogrel med gjennomsnittlig 46 % og redusert maksimal hemming av (ADP-indusert) blodplateaggregasjon med gjennomsnittlig 16 %.

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

Andre virkestoffer
Absorpsjonen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol og itrakonazol blir betydelig redusert, noe som kan redusere den kliniske effekten. Bruk av posakonazol eller erlotinib sammen med omeprazol bør unngås.

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

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

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

Ukjent mekanisme

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

Takrolimus
Samtidig administrasjon av omeprazol kan øke serumnivåene av takrolimus. Det bør iverksettes intensivert monitorering av serumkonsentrasjonen av takrolimus samt måling av nyrefunksjon (kreatininclearance), og takrolimusdosen bør justeres ved behov.

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

Virkningen av andre virkestoffer på farmakokinetikken til omeprazol

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

Induktorer av CYP2C19 og/eller CYP3A4
Virkestoffer som er kjente induktorer av CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge deler (som rifampicin og Johannesurt), kan føre til reduserte serumnivåer av omeprazol ved å øke metabolismehastigheten for omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Amming
Omeprazol skilles ut i morsmelk, men det er ikke sannsynlig av det vil påvirke barnet når terapeutiske doser brukes.

Fertilitet
Dyrestudier med den racemiske blandingen av omeprazol gitt oralt, indikerer ingen effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke sannsynlig at omeprazol påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser kan forekomme (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever slike bivirkninger, skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

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

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

Bivirkningstabell
Følgende bivirkninger er identifisert eller mistenkt i de kliniske studiene og ved bruk etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelatert.

Bivirkningene som er oppført nedenfor, er klassifisert i henhold til hyppighet og organklassesystem (SOC). Hyppighetskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem/hyppighet	**Bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni
Svært sjeldne:	Agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Sjeldne:	Hyponatremi
Ikke kjent	Hypomagnesemi, alvorlig hypomagnesemi kan resultere i hypokalsemi. Hypomagnesemi kan også assosieres med hypokalemi.
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Søvnløshet
Sjeldne:	Agitasjon, forvirring, depresjon
Svært sjeldne:	Aggresjon, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesi, somnolens
Sjeldne:	Smaksforstyrrelse
Øyesykdommer	
Sjeldne:	Tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Vertigo

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Sjeldne:	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Abdominalsmerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)
Sjeldne:	Munntørrhet, stomatitt, gastrointestinal candida
Ikke kjent:	Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Økte leverenzymer
Sjeldne:	Hepatitt med eller uten gulsott
Svært sjeldne:	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med eksisterende leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Dermatitt, kløe, utslett, urtikaria
Sjeldne:	Alopesi, fotosensitivitet, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Svært sjeldne:	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Ikke kjent	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige:	Frakturer i hofte, håndledd eller ryggrad
Sjeldne:	Artralgi, myalgi
Svært sjeldne:	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne:	Tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Svært sjeldne:	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Malaise, perifere ødemer
Sjeldne:	Økt svetting

Pediatrisk populasjon
Sikkerheten ved bruk av omeprazol er vurdert for totalt 310 barn fra 0 til 16 år med syrerelaterte sykdommer. Det finnes begrensede langsiktige sikkerhetsdata fra en klinisk studie av alvorlig, erosiv øsofagitt, med en varighet på opptil 749 dager, der 46 barn fikk vedlikeholdsbehandling med omeprazol. Bivirkningsprofilen var generelt den samme som for voksne ved kortsiktig og langsiktig behandling. Det finnes ingen langsiktige data vedrørende virkningen av omeprazolbehandling på pubertet og vekst.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes begrenset informasjon om virkningen av overdosering av omeprazol. Doser opptil 560 mg er beskrevet i litteraturen, og det finnes rapporter om orale enkeltdoser opptil 2400 mg omeprazol (120 ganger anbefalt klinisk dose). Kvalme, oppkast, svimmelhet, abdominalsmerter, diaré og hodepine er rapportert. I enkelttilfeller er det også rapportert om apati, depresjon og forvirring.

Symptomene som er beskrevet har vært forbigående, og det er ikke rapportert om noen alvorlige utfall. Eliminasjonsraten var uendret (første ordens kinetikk) ved økte doser. Det kan gis symptomatisk behandling ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot syrerelaterte lidelser, protonpumpehemmere, ATC-kode: A02BC01

Virkningsmekanisme
Omeprazol, en racemisk blanding av to enantiomere, reduserer sekresjon av magesyre gjennom en målrettet virkningsmekanisme. Omeprazol er en spesifikk hemmer av syrepumpen i parietalcellen. Virkningen er rask, og én dose pr. døgn gir reversibel effekt på magesyresekresjonen.

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

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

Effekt på magesyresekresjon
Ved oral dosering med omeprazol én gang daglig oppnås rask og effektiv hemming av magesyresekresjon både dag og natt. Full effekt oppnås innen 4 døgn med behandling. Med 20 mg omeprazol opprettholdes så en gjennomsnittlig reduksjon av intragastrisk surhetsgrad med minst 80 % over 24 timer hos pasienter med duodenalsår. Maksimal pentagastrinstimulert syresekresjon reduseres i gjennomsnitt med rundt 70 % 24 timer etter dosering.

Oral dosering med 20 mg omeprazol opprettholder en intragastrisk pH på ≥ 3 i gjennomsnitt i 17 timer av en 24 timers periode hos duodenalsårpasienter.

Som følge av redusert syresekresjon og intragastrisk surhetsgrad, reduserer/normaliserer omeprazol på en doseavhengig måte syreeksponering i øsofagus hos pasienter med gastroøsofageal reflukssykdom. Denne effekten er doseavhengig.

Hemmingen av syresekresjonen er relatert til arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) for omeprazol, men ikke til den faktiske plasmakonsentrasjonen på et bestemt tidspunkt.

Ingen takyfylakse er observert under behandling med omeprazol.

Effekt på H. pylori
H. pylori er forbundet med peptisk sår, inkludert duodenalsår og magesår.
H. pylori er en viktig faktor ved utvikling av gastritt. *H. pylori* og magesyre er de viktigste faktorene ved utvikling av peptisk sår. *H. pylori* er den viktigste faktoren i utvikling av atrofisk gastritt, som er forbundet med en økt risiko for å utvikle magekreft.

Eradikering av *H. pylori* med omeprazol og antimikrobielle midler er forbundet med tilheling og langsiktig remisjon av peptiske sår.

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

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

Reduksjon av magesurheten av enhver årsak, inkludert bruk av protonpumpehemmere, øker antallet bakterier som normalt finnes i tarmen. Behandling med syrereduserende legemidler kan føre til en svak økning i risiko for gastrointestinale infeksjoner som *Salmonella* og *Campylobacter* og, hos pasienter innlagt på sykehus, muligens også *Clostridium difficile*.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler, øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon av magesurheten. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser for nevroendokrine svulster. Publiserte litteraturrapporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette er for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg. Økt antall ECL-celler, muligens relatert til økt nivå av serumgastrin, har vært observert hos noen pasienter (både barn og voksne) ved langtidsbehandling med omeprazol. Funnene er ansett å være uten klinisk betydning.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Omeprazol og omeprazolmagnesium er ustabilt i surt miljø og administreres derfor oralt som enterodrasjerte granulater i kapsel- eller tablettform. Absorpsjonen av omeprazol er rask, med høyeste plasmanivåer ca. 1-2 timer etter dosering. Absorpsjonen av omeprazol skjer i tynntarmen og er vanligvis fullstendig i løpet av 3-6 timer. Samtidig inntak av mat har ingen innvirkning på biotilgjengeligheten. Den systemiske biotilgjengeligheten til omeprazol etter en oral enkeltdose er ca. 40 %. Ved gjentatt oral administrasjon én gang per døgn, øker biotilgjengeligheten til ca. 60 %.

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

Biotransformasjon
Omeprazol metaboliseres fullstendig via cytokrom P450-systemet (CYP). Hovedsakelig er metabolismen avhengig av den polymorfe CYP2C19, som er ansvarlig for dannelse av hydroksyomeprazol, hovedmetabolitten i plasma. Den resterende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av omeprazolsulfon. På grunn av høy affinitet mellom omeprazol og CYP2C19, finnes det en mulighet for kompetitiv hemming og metabolske legemiddelinteraksjoner med andre substrater for CYP2C19. Men på grunn av lav affinitet til CYP3A4 har ikke omeprazol noe potensial for å hemme metabolismen av andre CYP3A4-substrater. Omeprazol har heller ingen hemmende effekt på de viktigste CYP-enzymene.

Ca. 3 % av den kaukasiske populasjonen og 15-20 % av asiatiske populasjoner mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme omsettere. Hos slike personer blir metabolismen av omeprazol sannsynligvis hovedsakelig katalysert av CYP3A4. Etter gjentatt administrasjon av 20 mg omeprazol

én gang daglig, var gjennomsnittlig AUC 5 til 10 ganger høyere hos langsomme omsettere enn hos personer som hadde et funksjonelt CYP2C19-enzym (hurtige omsettere). Gjennomsnittlig høyeste plasmakonsentrasjon var også ca. 3 til 5 ganger høyere. Disse funnene har ingen implikasjoner for doseringen av omeprazol.

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

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon
Metabolismen av omeprazol er nedsatt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, noe som fører til økt AUC. Omeprazol har ikke vist noen tendens til å akkumulere ved dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon
Farmakokinetikken til omeprazol, inkludert systemisk biotilgjengelighet og eliminasjon, er uendret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre
Metabolismehastigheten til omeprazol er noe redusert hos eldre (75-79 år).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I livslange studier på rotter behandlet med omeprazol, er det observert ECL-cellehyperplasi og -karsinoider. Disse forandringene er et resultat av vedvarende hypergastrinemi som oppstår sekundært til syrehemming. Det er gjort lignende funn etter behandling med H_2-reseptorantagonister, protonpumpehemmere og etter partiell fundektomi. Disse endringene er derfor ikke en direkte effekt av ett enkelt virkestoff.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold:
Sukkerkuler: maisstivelse, sukrose
Magnesiumhydroksid
Maisstivelse
Dinatriumfosfat
Hypromellose
Natriumlaurylsulfat

Mannitol (E421)
Natriumstivelseglykolat
Talkum
Titandioksid (E171)
Makrogoler
Polysorbat
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) (tørr substans)

Sammensetning av hard gelatinkapsel
10 mg:
Gult jernoksid (E172)
Briljantblå FCF (E133)
Titandioksid (E171)
Gelatin

20 mg:
Indigokarmin (E132)
Titandioksid (E171)
Gelatin

40 mg:
Svart jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)
Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år HDPE-boks og PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister
2 år Aluminium/Aluminiumblister

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning: Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

HDPE-boks: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Boksen holdes godt lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Omeprazol Medical Valley 10 mg harde enterokapsler er pakket i

- Aluminium/Aluminium- eller PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister.
  Pakningsstørrelser: 7, 14, 15, 16, 28, 30, 32, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105 og 250 kapsler.

- HDPE-boks med tørkemiddel (silikagel)-beholder i polypropylenlokket.
  Pakningsstørrelser: 7, 14, 15, 16, 28, 30, 32, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 og 250 kapsler.

Omeprazole Medical Valley 20 mg harde enterokapsler er pakket i
- Aluminium/Aluminium- eller PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister.
  Pakningsstørrelser: 7, 14, 15, 16, 28, 30, 32, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105 og 250 kapsler.

- HDPE-boks med tørkemiddel (silikagel)-beholder i polypropylenlokket.
  Pakningsstørrelser: 7, 14, 15, 16, 28, 30, 32, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 og 250 kapsler.

Omeprazole Medical Valley 40 mg harde enterokapsler er pakket i
- Aluminium/Aluminium- eller PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister.
  Pakningsstørrelser: 7, 14, 15, 16, 28, 30, 32, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105 og 250 kapsler.

- HDPE-boks med tørkemiddel (silikagel)-beholder i polypropylenlokket.
  Pakningsstørrelser: 7, 14, 15, 16, 28, 30, 32, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 og 250 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 23-15383
20mg: 23-15384
40mg: 23-15385

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

26.06.2023

10. OPPDATERINGSDATO

04.12.2025