

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zemograc 10 mg hårda enterokapslar
Zemograc 20 mg hårda enterokapslar
Zemograc 40 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zemograc 10 mg kapsel: Varje kapsel innehåller 10 mg omeprazol.
Zemograc 20 mg kapsel: Varje kapsel innehåller 20 mg omeprazol.
Zemograc 40 mg kapsel: Varje kapsel innehåller 40 mg omeprazol.

Hjälpämne med känd effekt:

- Varje 10 mg omeprazol kapsel innehåller cirka 6 mg sackaros.
- Varje 20 mg omeprazol kapsel innehåller cirka 12 mg sackaros.
- Varje 40 mg omeprazol kapsel innehåller cirka 24 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

Zemograc 10 mg kapsel: Hård gelatinkapsel på cirka 15 mm, med grön överdel och vit underdel, innehållande vita till benvita eller gräddvita runda granulatkor.

Zemograc 20 mg kapsel: Hård gelatinkapsel på cirka 15 mm, med blå överdel och vit underdel, innehållande vita till benvita eller gräddvita runda granulatkor.

Zemograc 40 mg kapsel: Hård gelatinkapsel på cirka 16 mm, med vit överdel och grå underdel, innehållande vita till benvita eller gräddvita runda granulatkor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zemograc kapslar är avsett för vuxna och barn över 1 år års ålder och med en vikt på 10 kg eller mer:

Vuxna

- Behandling av duodenalsår
- Förebyggande mot recidiverande duodenalsår
- Behandling av ventrikelsår
- Förebyggande mot recidiverande ventrikelsår
- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämplig antibiotikaterapi vid behandling av peptiska sår
- Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår
- Förebyggande mot NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter
- Behandling av refluxesofagit
- Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit

- Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Användning hos barn

Barn över 1 års ålder och ≥ 10 kg

- Behandling av refluxesofagit
- Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom.

Barn och ungdomar över 4 års ålder

I kombination med antibiotika vid behandling av duodenalsår orsakade av *H. pylori*.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Behandling av duodenalsår

Rekommenderad dos för patienter med ett aktivt duodenalsår är Zemograc 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom två veckor. Om man inte konstaterat sårhäkning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare två veckor. Hos patienter med svårhäkt duodenalsår rekommenderas Zemograc 40 mg 1 gång dagligen och sårhäkning sker vanligtvis inom fyra veckor.

Förebyggande mot recidiverande duodenalsår

För att förebygga recidiverande duodenalsår hos *H. pylori* negativa patienter eller när det inte är möjligt att bli av med *H. pylori*, är den rekommenderade dosen Zemograc 20 mg 1 gång dagligen. Hos vissa patienter kan 10 mg dagligen vara tillräcklig dos. Vid terapivikt kan dosen ökas till 40 mg.

Behandling av ventrikelsår

Rekommenderad dos är Zemograc 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat sårhäkning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor. Hos patienter med svårhäkt ventrikelsår rekommenderas Zemograc 40 mg 1 gång dagligen och sårhäkning sker vanligtvis inom åtta veckor.

Förebyggande mot recidiverande ventrikelsår

För att förebygga recidiv hos patienter med svårhäkt ventrikelsår är den rekommenderade dosen Zemograc 20 mg 1 gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till Zemograc 40 mg 1 gång dagligen.

Eradikering av Helicobacter pylori (H. pylori) vid peptiska sår

För behandling av *H. pylori*, ska valet av antibiotika göras med avseende på den individuella patientens tolerans mot läkemedlet. Hänsyn ska tas till nationella, regionala och lokala riktlinjer gällande bakterieresistens och behandlingsriktlinjer.

- Zemograc 20 mg + klaritromycin 500 mg + amoxicillin 1000 mg, tas tillsammans 2 gånger dagligen under 1 vecka, eller
- Zemograc 20 mg + klaritromycin 250 mg (alternativt 500 mg) + metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), tas tillsammans 2 gånger dagligen under 1 vecka, eller

- Zemograc 40 mg 1 gång dagligen med både amoxicillin 500 mg och metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), 3 gånger dagligen under 1 vecka.

Om patienten efter behandlingen fortfarande är *H. pylori* positiv, kan behandlingen upprepas.

Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår

För behandling av NSAID-relaterade mag- och duodenalsår, är den rekommenderade dosen Zemograc 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat sår läkning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor.

Förebyggande mot NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter

För att förebygga NSAID-relaterade ventrikelsår, duodenalsår hos riskpatienter (> 60 år, tidigare förekomst av ventrikel- och duodenalsår, tidigare förekomst av gastrointestinal blödning) är den rekommenderade dosen Zemograc 20 mg 1 gång dagligen.

Behandling av refluxesofagit

Rekommenderad dos är Zemograc 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har läkning skett inom fyra veckor. Om man inte konstaterat fullständig läkning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor. Hos patienter med svår esofagit, rekommenderas Zemograc 40 mg 1 gång dagligen och läkning sker vanligtvis inom åtta veckor.

Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit

För långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit är den rekommenderade dosen Zemograc 10 mg 1 gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till Zemograc 20-40 mg 1 gång dagligen.

Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Rekommenderad dos är Zemograc 20 mg 1 gång dagligen. Patienter kan få tillräcklig effekt vid 10 mg dagligen och därför ska behandlingen anpassas individuellt. Om symtomen inte gått tillbaka efter fyra veckors behandling med Zemograc 20 mg dagligen bör patienten undersökas vidare.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

För patienter med Zollinger-Ellisons syndrom bör dosen anpassas individuellt och behandlingen bör fortsätta så länge det är kliniskt indicerat. Rekommenderad initial dos är Zemograc 60 mg 1 gång dagligen. Alla patienter med allvarligt tillstånd och som inte tidigare svarat på övrig terapi har kontrollerats effektivt och över 90% av patienterna uppnår önskad effekt vid doser på 20-120 mg dagligen. Om högre dos än Zemograc 80 mg om dagen erfordras, bör dosen fördelas på två doseringstillfällen.

Pediatrik population

Barn över 1 års ålder och ≥ 10 kg

Behandling av refluxesofagit

Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom

Doseringsrekommendationen är enligt följande:

Ålder	Vikt	Dosering
≥ 1 års ålder	10-20 kg	10 mg en gång dagligen. Dosen kan vid behov ökas till 20 mg en gång dagligen.
≥ 2 års ålder	> 20 kg	20 mg en gång dagligen. Dosen kan vid behov ökas till 40 mg en gång dagligen.

Refluxesofagit: Behandlingstiden är 4-8 veckor.

Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom: Behandlingstiden är 2-4 veckor. Om symptomkontroll inte uppnåtts efter 2-4 veckors behandling bör patienten undersökas vidare.

Barn och ungdomar över 4 års ålder

Behandling av duodenalsår orsakade av H. pylori.

Vid val av lämplig kombinationsbehandling ska hänsyn tas till nationella, regionala och lokala riktlinjer gällande bakterieresistens, behandlingslängd (vanligen 7 dagar men ibland upp till 14 dagar), och användning av antibiotika.

Behandlingen bör ske under ledning av en specialistläkare.

Doseringsrekommendationen är enligt följande:

Vikt	Dosering
15-30 kg	Kombination med två antibiotika: Zemograc 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt tas tillsammans två gånger dagligen under en vecka
31-40 kg	Kombination med två antibiotika: Zemograc 20 mg, amoxicillin 750 mg och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt tas tillsammans två gånger dagligen under en vecka
> 40 kg	Kombination med två antibiotika: Zemograc 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg tas tillsammans två gånger dagligen under en vecka.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med nedsatt leverfunktion bör det räcka med en daglig dos på 10-20 mg (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Det rekommenderas att Zemograc kapslar tas på morgonen och sväljs hela med ett halvt glas

vatten. Kapslarna får inte tuggas eller krossas, eftersom det är viktigt att inte skada de enterodragerade granulatkornen. Drageringen förhindrar att läkemedlet bryts ned av syran i magsäcken.

För patienter som har svårt att svälja och för barn som kan dricka eller svälja halvfast föda
Patienterna kan öppna kapslarna och svälja innehållet med ett halvt glas vatten eller efter att ha blandat innehållet i en något sur vätska, t.ex. fruktjuice eller äppelmos eller i icke kolsyrat vatten. Patienterna ska upplysas om att blandningen ska intas omedelbart (eller inom 30 minuter) och alltid röras om precis före intaget och sköljas ner med ett halvt glas vatten. ANVÄND INTE mjölk eller kolsyrat vatten.

Alternativt kan patienterna suga på kapslarna och svälja granulatkornen med ett halvt glas vatten. De enterodragerade granulatkornen får inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Liksom andra protonpumpshämmare (PPI) ska inte omeprazol användas tillsammans med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om något alarmsymtom uppträder (till exempel markant oavsiktlig viktnedgång, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melaena) samtidigt som ett misstänkt eller påvisat magsår, ska malignitet uteslutas eftersom behandling kan dölja symtom och fördröja diagnosen.

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (till exempel viral load), i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; 20 mg omeprazol bör inte överskridas.

Omeprazol, liksom alla syrablockerande läkemedel, kan reducera absorptionen av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta ska beaktas hos patienter med reducerade fettlager eller riskfaktorer för reducerad vitamin B₁₂-absorption som står på långtidsterapi.

Omeprazol är en hämmare av enzymet CYP2C19. När behandling med omeprazol påbörjas eller avslutas bör risken för interaktion med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion mellan klopidoogrel och omeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av omeprazol och klopidoogrel undvikas.

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom omeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför missas. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter

tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i mycket sällsynta och sällsynta fall i samband med omeprazolbehandling.

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Zemograc. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Interferens med laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med omeprazol avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner såsom *Salmonella* och *Campylobacter* och, hos inlagda patienter, eventuellt även *Clostridium difficile* (se avsnitt 5.1).

Som vid alla långtidsbehandlingar, särskilt när en behandlingsperiod på 1 år överskrids, bör patienterna hållas under regelbunden övervakning.

Nedsatt njurfunktion

Akut tubulointerstitiell nefrit (TIN) har observerats hos patienter som tar omeprazol och kan inträffa när som helst under behandlingen med omeprazol (se avsnitt 4.8). Akut tubulointerstitiell nefrit kan leda till njursvikt.

Behandlingen med omeprazol ska avslutas vid misstanke om akut tubulointerstitiell nefrit och lämplig behandling ska påbörjas omedelbart.

Barn

Vissa barn med kroniska sjukdomar kan behöva långtidsbehandling även om det inte är att rekommendera.

Sackaros:

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av omeprazol på andra aktiva substansers farmakokinetik

Aktiva substanser med pH-beroende absorption

Den minskade intragastriska surhetsgraden under behandling med omeprazol kan öka eller minska absorptionen av aktiva substanser med pH-beroende absorption.

Nelfinavir, atazanavir

Plasmanivåerna av nelfinavir och atazanavir minskar vid samtidig administrering av omeprazol.

Samtidig administrering av omeprazol med nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) reducerade nelfinavir exponeringen i medeltal med cirka 40% och exponeringen av den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med i medeltal cirka 75-90%. Interaktionen kan även bero på hämning av CYP2C19.

Samtidig administrering med atazanavir rekommenderas ej (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i 75% minskning av atazanavirexponeringen. En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för omeprazols inverkan på exponeringen av atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg 1 gång dagligen) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i cirka 30% minskad exponering av atazanavir jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gång dagligen.

Digoxin

Samtidig behandling av friska frivilliga med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10%. Digoxintoxicitet är sällsynt. Försiktighet bör dock iaktas när omeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Therapeutic Drug Monitoring (dosering efter läkemedelskoncentration i blodet) av digoxin bör då förstärkas.

Klopidogrel

Resultat från studier på friska försökspersoner har visat en farmakokinetisk (PK) / farmakodynamisk (PD) interaktion mellan klopidogrel (300 mg bolusdos/75 mg daglig underhållsdos) och omeprazol (80 mg peroralt dagligen) vilket resulterade i en minskad exponering för den aktiva metaboliten av klopidogrel med i genomsnitt 46% och en minskad maximal hämning av (ADP inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 16%.

Motstridiga data gällande den kliniska betydelsen av en PK/PD-interaktion med omeprazol när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observationsstudier och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av omeprazol och klopidogrel avrådas (se avsnitt 4.4).

Andra aktiva substanser

Absorptionen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol och itrakonazol reduceras signifikant och således kan den kliniska effekten försämrats. För posakonazol och erlotinib bör samtidig användning undvikas.

Aktiva substanser som metaboliseras av CYP2C19

Omeprazol är en måttlig hämmare av CYP2C19, det viktigaste omeprazol-metaboliserande enzymet. Därför kan metabolismen av samtidigt intag av läkemedel som också metaboliseras av CYP2C19 minska och den systemiska exponeringen för dessa läkemedel öka. Exempel på sådana läkemedel är R-warfarin och andra vitamin K antagonister, cilostazol, diazepam och fenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, givet i doser om 40 mg till friska frivilliga i en cross-over studie, ökade C_{max} respektive AUC för cilostazol med 18% respektive 26%, och för en av dess aktiva metaboliter med 29% respektive 69%.

Fenytoin

Kontroll av plasmakoncentrationen av fenytoin rekommenderas under de första två veckorna efter inledd omeprazolbehandling och, om justering av fenytoindosen görs, bör kontroll och ytterligare dosjustering göras efter avslutad omeprazolbehandling.

Okänd mekanism

Sakvinavir

Samtidig administrering av omeprazol med sakvinavir/ritonavir resulterade i ökade plasmanivåer upp till 70% för sakvinavir, associerat med god tolerabilitet hos HIV-infekterade patienter.

Metotrexat

Vid samtidig administration med protonpumpshämmare har ökade nivåer av metotrexat rapporterats hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat kan en tillfällig utsättning av omeprazol behöva tas i beaktande.

Takrolimus

Samtidig administration av omeprazol kan ge ökade serumnivåer av takrolimus. En förstärkt monitorering av takrolimuskoncentrationen samt renal funktion (kreatininclearance) bör utföras, och doseringen av takrolimus bör justeras vid behov.

Effekter av andra aktiva substanser på omeprazols farmakokinetik

Hämmare av CYP2C19 och/eller CYP3A4

Eftersom omeprazol metaboliseras av CYP2C19 och CYP3A4 kan aktiva substanser som man vet hämmar CYP2C19 eller CYP3A4 (såsom klaritromycin och vorikonazol) leda till ökade plasmakoncentrationer av omeprazol genom att minska hastigheten med vilken omeprazol metaboliseras.

Samtidig behandling med vorikonazol resulterade i mer än en fördubbling av omeprazolexponeringen. Eftersom höga doser av omeprazol har tolererats väl behöver vanligen ingen justering av dosen omeprazol göras. Dosjustering bör dock övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och om långtidsbehandling krävs.

Inducerare av CYP2C19 och/eller CYP3A4

Aktiva substanser som man vet inducerar CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan ge minskade plasmakoncentrationer av omeprazol genom att metabolismen av omeprazol ökar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Resultat från tre prospektiva epidemiologiska studier (mer än 1000 exponerade) tyder inte på skadliga effekter av omeprazol på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Omeprazol kan användas under graviditet.

Amning

Omeprazol passerar över i bröstmjolk, men det är inte troligt att barnet påverkas vid terapeutiska doser.

Fertilitet

Djurstudier med den racemiska blandningen, givet via oral administrering tyder inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zemograc påverkar sannolikt inte förmågan att köra bil eller använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel och synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som får denna påverkan bör inte köra bil eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (1-10% av patienterna) är huvudvärk, magsmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning och illamående/kräkningar.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), har rapporterats i samband med omeprazolbehandling (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats eller misstänkts vid kliniska prövningar eller efter att omeprazol kom ut på marknaden. Inga biverkningar är dosrelaterade. Biverkningarna som listas nedan har klassificerats efter frekvens och organsystem.

Frekvenskategorier definieras på följande sätt: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass/frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Leukopeni, trombocytopeni
Mycket sällsynta:	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och Nutrition	
Sällsynta:	Hyponatremi
Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi; svår hypomagnesemi kan resultera i hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också vara associerad med hypokalemi.
Psykiska störningar	

Mindre vanliga:	Sömnbesvär
Sällsynta:	Agitation, förvirring, depression
Mycket sällsynta:	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, parestesier, dåsighet
Sällsynta:	Smakförändringar
Ögon	
Sällsynta:	Dimsyn
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga:	Vertigo
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynta:	Bronkospasm
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkningar, funduskörtelpolyper (godartade)
Sällsynta:	Muntorrhet, stomatit, gastrointestinal candida
Ingen känd frekvens:	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Ökade leverenzymmer
Sällsynta:	Hepatit med eller utan gulsot
Mycket sällsynta:	Leversvikt, encefalopati hos patienter med redan existerande leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Dermatit, klåda, hudutslag, urtikaria
Sällsynta:	Håravfall, fotosensibilitet, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Mycket sällsynta:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Ingen känd frekvens:	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4).
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller ryggradsfrakturer
Sällsynta:	Artralgi, myalgi
Mycket sällsynta:	Muskeltrötthet
Njurar och urinvägar	
Sällsynta:	Tubulointerstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta:	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Sjukdomskänsla, perifera ödem
Sällsynta:	Ökad svettning

Pediatrik population

Säkerheten med omeprazol har undersökts hos totalt 310 barn, i åldern 0 till 16 år, med syrelaterade sjukdomar. Det finns begränsad långtidsdata avseende säkerhet från 46 barn som erhöll underhållsbehandling med omeprazol under en klinisk studie för svår erosiv esofagit i upp till 749 dagar. Biverkningsprofilen var generellt densamma som för vuxna under såväl korttids- som långtidsbehandling.

Det finns inga långtidsdata gällande effekterna av omeprazolbehandling på pubertet och tillväxt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det finns begränsat med information om effekterna av överdosering med omeprazol. I litteraturen har doser upp till 560 mg beskrivits och det finns enstaka rapporter på oral singeldos på upp till 2400 mg omeprazol (120 gånger den vanliga rekommenderade kliniska dosen). Illamående, kräkningar, yrsel, magsmärtor, diarré och huvudvärk har rapporterats. Även apati, depression och förvirring har beskrivits i enstaka fall.

Symtomen som har beskrivits i samband med överdosering av omeprazol har varit övergående, och inga allvarliga fall har rapporterats. Utsöndringshastigheten var oförändrad (första gradens kinetik) med ökade doser. Om behandling krävs ska den vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrelaterade symtom, protonpumpshämmare ATC-kod: A02BC01

Verkningsmekanism

Omeprazol är ett racemat av två enantiomerer som hämmar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism och hämmar specifikt syrapumpen i parietalcellen. Det ger en snabb insättande effekt och effekten på syrasekretionen är reversibel vid daglig administration.

Omeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet $H^+K^+-ATPase$ – syrapumpen. Effekten av det sista steget i syrasekretionsprocessen är dosberoende och ger mycket effektiv hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion, oberoende av stimuleringstyp.

Farmakodynamiska effekter

Alla påvisade farmakodynamiska effekter härrör från omeprazols effekt på syrasekretionen.

Effekt på magsyrasekretionen

Oral administrering av omeprazol 1 gång dagligen ger snabb och effektiv hämning av magsyrasekretionen både under dagen och natten. Maximal effekt uppnås inom 4 dagars behandling. Med omeprazol 20 mg blir surhetsgraden i magsaften mätt över 24 timmar hos duodenalsårspatienter reducerad med i medeltal 80%, och minskningen av pentagastrinstimulerad saltsyraproduktion är ungefär 70%, 24 timmar efter dosering.

Oral administrering av omeprazol 20 mg bibehåller ett pH värde i magsäcken på ≥ 3 som ett medelvärde i 17 av 24 timmar hos duodenalsårspatienter.

Som en konsekvens av minskad syrasekretion och lägre intragastrisk surhetsgrad, reducerar/normaliserar omeprazol syraexponeringen av esofagus hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom. Denna effekt är dosberoende.

Hämningen av syrasekretionen är relaterad till ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC), och inte till den aktuella plasmakoncentrationen av omeprazol.

Ingen takyfylaxi har påvisats under behandling med omeprazol.

Effekt på H. pylori

H. pylori associerat med peptiska magsår, inkluderat duodenal- och ventrikelsår. *H. pylori* är den viktigaste orsaken till gastrit. *H. pylori* är tillsammans med magsyra den viktigaste orsaken till att utveckla peptiska magsår. *H. pylori* är den viktigaste orsaken till att utveckla atrofisk gastrit vilket möjligen kan ge en ökad risk att utveckla magcancer.

Eradikering av *H. pylori* med omeprazol och antimikrobiella läkemedel ger läkning och långtidsremission av peptiskt magsår.

Dubbelkombinationer har testats och funnits vara mindre effektiva än trippelkombinationer. De kan dock övervägas i fall då känd överkänslighet utesluter användningen av samtliga trippelkombinationer.

Andra effekter relaterade till syrahämningen

Vid långtidsbehandling har en något ökad frekvens av glandulära cystor i ventrikeln rapporterats. Dessa förändringar är fysiologiska och en konsekvens av uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

Minskad surhetsgrad i magen oavsett orsak, inklusive användning av protonpumpshämmare, ökar frekvensen av magbakterier som normalt finns i mage-tarm. Behandling med syrareducerande läkemedel kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* och hos inlagda patienter, möjligen även *Clostridium difficile*.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterade till de ökade serumgastrinnivåerna, har observerats hos vissa patienter (både barn och vuxna) under långtidsbehandling med omeprazol. Resultaten anses vara utan klinisk betydelse.

Pediatrik population

I en icke-kontrollerad studie på barn (från 1 till 16 års ålder) med svår refluxesofagit, har omeprazol i doser mellan 0,7 och 1,4 mg/kg förbättrat tillståndet i 90% av fallen och markant minskat refluxsymtomen. I en singel-blind studie, blev barn i åldrarna 0-24 månader med kliniskt diagnostiserad gastroesofageal refluxsjukdom behandlade med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Antalet tillfällen med kräkning/uppstötning minskade med 50% efter 8 veckors behandling oavsett dosering.

Eradikering av Helicobacter pylori hos barn:

En randomiserad, dubbel-blind klinisk studie (Héliot-studien) har fastslagit att omeprazol i kombination med två antibiotika (amoxicillin och klaritromycin) är effektivt och säkert vid behandling av *Helicobacter pylori*-infektion hos barn från 4 års ålder och uppåt med gastrit: *Helicobacter pylori* eradikerings grad: 74,2% (23/31 patienter) med omeprazol + amoxicillin + klaritromycin jämfört med 9,4% (3/32 patienter) med amoxicillin + klaritromycin. Däremot kunde ingen klinisk nytta gällande dyspeptiska symtom visas. Denna studie ger ingen information gällande barn yngre än 4 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Omeprazol och omeprazol magnesium är instabila i sur miljö och administreras därför oralt som enterodragerade granulat i kapslar eller tabletter. Absorptionen av omeprazol är snabb, och de högsta plasmanivåerna infaller cirka 1-2 timmar efter administreringen. Absorptionen av omeprazol sker i tunntarmen och är vanligtvis avslutad inom 3-6 timmar. Samtidigt intag av föda inverkar inte på biotillgängligheten. Den systemiska biotillgängligheten vid oral singeldos av omeprazol är cirka 40%. Biotillgängligheten ökar efter upprepad peroral dosering till cirka 60%.

Distribution

Distributionsvolymen hos friska försökspersoner är cirka 0,3 l/kg kroppsvikt. Omeprazol är proteinbundet till 97%.

Metabolism

Omeprazol metaboliseras fullständigt av cytokrom P450 systemet (CYP). Huvuddelen av dess metabolism är beroende av det polymorfa CYP2C19 som ansvarar för formationen av hydroxyomeprazol som är huvudmetaboliten i plasma. Den återstående delen är beroende av en annan isoform, CYP3A4, som ansvarar för formationen av omeprazolsulfon. Som en konsekvens av hög affinitet mellan omeprazol och CYP2C19, är kompetitiv hämning möjlig, samt metaboliska läkemedelsinteraktioner med andra substrat för CYP2C19. På grund av låg affinitet till CYP3A4 är det dock inte möjligt att omeprazol hämmar metabolismen för andra CYP3A4-substrat. Omeprazol saknar dessutom hämmande effekt på de huvudsakliga CYP-enzymen.

Ungefär 3% av den kaukasiska populationen och 15-20% av asiatiska populationer saknar enzymet CYP2C19 och kallas långsamma metaboliserare. Sannolikt katalyseras metabolismen av omeprazol för dessa patienter i huvudsak av CYP3A4. Efter upprepad dosering 1 gång dagligen av 20 mg omeprazol, var medelvärdet av AUC 5-10 gånger högre hos långsamma metaboliserare jämfört med patienter som har enzymet CYP2C19 (snabba metaboliserare). Medelvärdet var också 3-5 gånger högre vid plasmakoncentrationens toppar. Resultaten påverkar inte doseringen av omeprazol.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för omeprazol är vanligtvis kortare än 1 timma både efter singeldos och efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Omeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan 2 doseringar och det finns ingen tendens till ackumulering vid dosering 1 gång dagligen. Nästan 80% av en peroral dos omeprazol utsöndras som metaboliter via urinen och resterande i faeces, framförallt från gallsekretion.

Linjäritet/icke linjäritet

AUC för omeprazol ökar vid upprepad dosering. Ökningen är dosberoende och resulterar i ett icke linjärt dos-AUC-förhållande vid upprepad dosering. Tids- och dosberoendet beror på en minskad första passage-metabolism och systemiskt clearance, vilket förmodligen orsakas av att omeprazol och/eller dess metaboliter (till exempel sulfonen) hämmar enzymet CYP2C19. Inga metaboliter påverkar magsyrasekretionen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av omeprazol hos patienter med nedsatt leverfunktion är försämrad, vilket resulterar i en ökning av AUC. Det finns ingen tendens till att omeprazol ackumuleras vid dosering 1 gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av omeprazol, inkluderat systemisk biotillgänglighet och elimination, är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Metabolismen av omeprazol är något reducerad hos äldre patienter (75-79 års ålder).

Pediatrisk population

Vid behandling med rekommenderade doser till barn från 1 års ålder förefaller erhållna plasmakoncentrationer likna de som erhålls hos vuxna. Hos barn under 6 månaders ålder är clearance av omeprazol lågt på grund av bristande förmåga att metabolisera omeprazol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln har observerats i långtidsstudier hos råttor som har behandlats med omeprazol. Dessa effekter är ett resultat av uttalad hypergastrinemi sekundärt till minskad syraproduktion. Liknande resultat har man fått vid behandling av H₂-receptor antagonister, protonpumpshämmare och efter partiell fundektomi. Följaktligen är inte dessa effekter en direkt effekt av ett individuellt läkemedel.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Sfäriska sockergranulat (bestående av majsstärkelse och sackaros)

Magnesiumhydroxid

Majsstärkelse

Dinatriumfosfat

Hypromellos

Natriumlaurilsulfat

Mannitol (E421)

Natriumstärkelseglykolat

Talk

Titandioxid (E171)

Makrogol

Polysorbat 80

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

Sammansättning av hård kapsel av gelatin:

10 mg

Briljantblått FCF (E133)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

20mg

Indigotin (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin

40mg

Svart järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/PE/PVDC//Alu blister: 3 år.

HDPE-burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PVC/PE/PVDC//Alu blister:

Förvaras vid högst 25°C

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-burk:

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zemograc 10 mg finns i:

- PVC/PE/PVdC//Alu-blisters med 7, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar

- HDPE-burk med 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 och 250 hårda enterokapslar

Zemograc 20 mg finns i:

- PVC/PE/PVdC//Alu-blisters med 7, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar

- HDPE-burk med 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 och 250 hårda enterokapslar.

Zemograc 40 mg finns i:

- PVC/PE/PVdC//Alu-blisters med 7, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar.

- HDPE-burk med 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105 och 120 hårda enterokapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorios León Farma, S.A.

C/ La Vallina s/n; Pol. Ind. Navatejera

Villaquilambre (León)

24193

Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 63304

20 mg: 63305

40 mg: 63306

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-09-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-29