

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Omestad 10 mg enterokapseli, kova
Omestad 20 mg enterokapseli, kova
Omestad 40 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Omestad 10 mg enterokapseli: yksi kapseli sisältää 10 mg omepratsolia.
Omestad 20 mg enterokapseli: yksi kapseli sisältää 20 mg omepratsolia.
Omestad 40 mg enterokapseli: yksi kapseli sisältää 40 mg omepratsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

- Yksi 10 mg:n kapseli sisältää 51–58 mg sakkaroosia.
- Yksi 20 mg:n kapseli sisältää 102–116 mg sakkaroosia.
- Yksi 40 mg:n kapseli sisältää 203–233 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

Omestad 10 mg: Valkoinen kapseli, jossa on merkintä ”OM 10”. Kapseli sisältää valkoisia tai kermanvärisiä pyöreitä mikrorakeita.

Omestad 20 mg: Valkoinen kapseli, jossa on merkintä ”OM 20”. Kapseli sisältää valkoisia tai kermanvärisiä pyöreitä mikrorakeita.

Omestad 40 mg: Valkoinen kapseli, jossa on merkintä ”OM 40”. Kapseli sisältää valkoisia tai kermanvärisiä pyöreitä mikrorakeita.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Omestad enterokapselien käyttöaiheet ovat:

Aikuiset:

- Pohjukaissuolihaavan hoito
- Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy
- Mahahaavan hoito
- Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) häätöhoito ulkustaudissa yhdessä tarkoituksenmukaisten mikrobilääkkeiden kanssa
- Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ehkäisy riskiryhmillä
- Refluksiesofagiitin hoito
- Parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen ylläpito
- Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito

- Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Pediatriset potilaat:

Yli 1-vuotiaat ja ≥ 10 kg painavat lapset

- Refluksiesofagiitin hoito
- Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito

Yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret

- *H. pylorin* aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito yhdessä mikrobilääkkeiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Pohjukaissuolihaavan hoito

Suosittelu annos on Omestad 20 mg kerran päivässä potilaille, joilla on aktiivinen pohjukaissuolihaava. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä kahden viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on huonosti respondoiva pohjukaissuolihaava, suositellaan Omestad 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan neljässä viikossa.

Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy

Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisyyn *H. pylori* -negatiivisille potilaille tai kun *H. pylorin* häätöhoito ei ole mahdollista, suositeltu annos on Omestad 20 mg kerran päivässä. Joillekin potilaille 10 mg:n päiväannos saattaa olla riittävä. Mikäli hoidolla ei saavuteta tulosta, annosta voidaan nostaa 40 mg:aan.

Mahahaavan hoito

Suosittelu annos on Omestad 20 mg kerran päivässä. Useimmilla potilailla paraneminen tapahtuu tavallisimmin neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on huonosti respondoiva mahaava, suositellaan Omestad 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan kahdeksassa viikossa.

Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy

Potilaiden, joiden hoitovaste on huono, mahaavan uusiutumisen ehkäisyyn suositellaan Omestad 20 mg -annosta kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 40 mg:aan kerran päivässä.

H. pylorin häätöhoito ulkustaudissa

H. pylorin häätöhoitoon käytettävien mikrobilääkkeiden valinta tulee perustua potilaan yksilölliseen lääkkeiden sietokykyyn. Lisäksi paikallinen resistenssitilanne ja paikalliset hoito-ohjeet tulee huomioida.

- Omestad 20 mg + klaritromysiini 500 mg + amoksisilliini 1 000 mg, joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Omestad 20 mg + klaritromysiini 250 mg (vaihtoehtoisesti 500 mg) + metronidatsoli 400 mg (tai 500 mg tai tinidatsoli 500 mg), joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Omestad 40 mg kerran päivässä yhdistettynä amoksisilliiniin 500 mg ja metronidatsoliin 400 mg (tai 500 mg tai tinidatsoli 500 mg), joita kumpaakin otetaan kolme kertaa päivässä, yhden viikon ajan.

Mikäli potilaalla edelleen on *H. pylori* hoitajakson jälkeen, hoito voidaan toistaa.

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoitoon suositellaan annosta Omestad 20 mg kerran päivässä. Oireet lievittyvät nopeasti ja useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu

neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito.

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito riskipotilailla
NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoitoon riskipotilaille (ikä > 60 vuotta, aikaisemmin todettuja maha- ja pohjukaissuolihaavoja, aikaisemmin todettu ruuansulatuskanavan yläosan vuoto) suositellaan annosta Omestad 20 mg kerran päivässä.

Refluksiesofagiitin hoito

Suosittelun annos on Omestad 20 mg kerran päivässä. Useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Jos täydellistä paranemista ei saavuteta ensimmäisen hoitojakson aikana, jatketaan hoitoa vielä toiset neljä viikkoa.

Potilaille, joilla on vaikea esofagiitti, suositellaan Omestad 40 mg -annosta kerran päivässä, jolloin paraneminen saavutetaan yleensä kahdeksassa viikossa.

Parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen hallinta

Parantuneille refluksiesofagiittipotilaille remission pitkäaikaiseen hallintaan suositeltava annos on Omestad 10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa Omestad-annosta voidaan nostaa 20-40 mg:aan kerran päivässä.

Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito

Suosittelu annos on Omestad 20 mg päivässä. 10 mg:n päiväannos saattaa olla riittävä, ja siksi yksilöllistä annoksen sovittamista tulisi harkita.

Jos oireet eivät helpota annoksella Omestad 20 mg kerran päivässä neljän viikon hoidon jälkeen, suositellaan lisätutkimuksia.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Zollinger-Ellisonin oireyhtymää sairastavilla potilailla annos tulisi sovittaa yksilöllisesti ja hoitoa jatkaa niin kauan kuin kliinisesti on tarpeellista. Suositeltu aloitusannos on 60 mg Omestad-valmistetta kerran päivässä. Potilaille, joilla on ollut vaikea sairaus ja joilla muu hoito ei ole antanut riittävää vastetta, on Omestad-valmisteella saatu riittävä teho, ja yli 90 % potilaista on pystytty hoitamaan tehokkaasti 20-120 mg:n päiväannoksilla. Yli 80 mg:n Omestad-päiväannos tulee jakaa kahteen antokertaan.

Pediatriset potilaat

Yli 1-vuotiaat ja ≥ 10 kg painavat lapset

Refluksiesofagiitin hoito

Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito

Suosittelut hoitoannokset ovat seuraavat:

Ikä	Paino	Annostus
≥ 1 -vuotiaat	10-20 kg	10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 20 mg:aan kerran päivässä.
≥ 2 -vuotiaat	> 20 kg	20 mg kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 40 mg:aan kerran päivässä.

Refluksiesofagiitti: Hoidon kesto on 4-8 viikkoa.

Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito: Hoidon kesto on 2-4 viikkoa. Potilaille, joiden oireet jatkuvat 2-4 viikon hoidon jälkeen, tulee tehdä jatkotutkimuksia.

Yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret

H. pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa tulisi huomioida paikalliset viralliset hoitosuosituksot koskien

bakteeriresistenssiä, hoidon kestoa (yleensä 7 vrk, mutta joskus jopa 14 vrk) sekä antibakteeristen lääkkeiden asianmukaista käyttöä.

Hoidon tulee tapahtua erikoislääkärin valvonnassa.

Suosittelut hoitoannokset ovat seuraavat:

Paino	Annostus
15-30 kg	Kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: Omestad 10 mg, amoksisilliiniä 25 mg/painokilo ja klaritromysiiniä 7,5 mg/painokilo, joita kaikkia otetaan yhtä aikaa kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.
31-40 kg	Kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: Omestad 20 mg, amoksisilliiniä 750 mg ja klaritromysiiniä 7,5 mg/painokilo, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.
> 40 kg	Kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: Omestad 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 500 mg, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annoksen sovittamista potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ei tarvita (ks. kohta 5.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 10-20 mg:n päiväannos saattaa olla riittävä (ks. kohta 5.2).

Vanhukset (> 65 vuotta)

Annoksen sovittamista vanhuksille ei tarvita (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Omestad enterokapselit suositellaan otettavaksi aamuisin, mieluiten ilman ruokaa. Kapselit niellään kokonaisina veden kanssa (1/2 lasillista). Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia ja lapset, jotka voivat juoda tai niellä puolikiinteätä ruokaa

Potilas voi avata kapselin ja niellä sen sisällön veden kanssa (1/2 lasillista) tai sisältö voidaan sekoittaa lievästi happamaan nesteeseen, esim. hedelmämehuun tai omenasoseeseen, tai hiilihapottomaan veteen. Potilasta tulee neuvoa ottamaan seos välittömästi (tai 30 minuutin kuluessa) ja sekoittamaan seosta juuri ennen juomista ja huuhtomaan lasi puolella lasillisella vettä.

Vaihtoehtoisesti potilas voi imeskellä kapselia ja niellä kapselin sisältämät pelletit veden kanssa (1/2 lasillista). Enteropäällysteisiä pellettejä ei saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Omepratsolia, kuten muitakaan protonipumpun estäjiä, ei tule antaa yhdessä nefliviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten selittämätöntä painonlaskua, toistuvaa pahoinvointia, nielemishäiriötä, veriokseennusta tai -ulostetta) ja jos kyseessä on mahahaavapotilas tai sitä epäillään, tulee maligniteetin mahdollisuus poissulkea. Hoidon oireita lievittävä vaikutus saattaa viivyttaa oikean diagnoosin tekemistä.

Protonipumpun estäjien antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä –yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan kliinisen tilan (esim. viruskuorman) seuranta ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:an yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Omepratsoli 20 mg –annosta ei tule ylittää.

Kuten kaikki mahahapon erityistä vähentävät lääkeaineet, myös omepratsoli voi hypoklorhydrian tai aklorhydrian vuoksi heikentää B₁₂-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä. Tämä tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa potilailla, joiden elimistön B₁₂-varastot ovat alhaiset tai joilla on B₁₂-vitamiinin imeytymishäiriöiden riskitekijöitä.

Omepratsoli on CYP2C19:n estäjä. Kun omepratsolihoitoa aloitetaan tai lopetetaan, yhteisvaikutusten mahdollisuus CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa tulee ottaa huomioon. Yhteisvaikutus on havaittu klopidogreelin ja omepratsolin välillä (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epävarma. Varmuuden vuoksi tulee samanaikaista omepratsolin ja klopidogreelin käyttöä välttää.

Lapset, joilla on krooninen sairaus, saattavat tarvita pitkäaikaista hoitoa, vaikkakaan sitä ei suositella.

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1).

Pitkäaikaishoitoa saavia potilaita (etenkin niitä, joiden hoito kestää yli vuoden) on seurattava säännöllisesti.

Lonkka-, ranne- ja selkärankamurtumien riski

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten omepratsolilla ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperaisia rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Omestad-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratorikokeisiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi omepratsolihoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia tubulointerstiaalista nefriittiä (TIN) on havaittu omepratsolia ottavilla potilailla, ja se saattaa ilmaantua milloin tahansa omepratsolihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Akuutti tubulointerstiaalinen nefriitti voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi.

Tubulointerstiaalista nefriittiä epäiltäessä omepratsolihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava välittömästi.

Apuaineet

Omepratsolin enterokapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

Vaikuttavat aineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Mahalaukun sisällön happamuuden aleneminen omepratsolihoidon aikana saattaa lisätä tai vähentää sellaisten vaikuttavien aineiden imeytymistä, joiden imeytyminen riippuu mahan pH-arvosta.

Nelfinaviiri, atatsanaviiri

Nelfinaviirin ja atatsanaviirin pitoisuudet plasmassa alentuvat, kun niitä annetaan samanaikaisesti omepratsolin kanssa.

Omepratsolin antaminen samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi keskimääräistä nelfinaviirialtistusta noin 40 % ja keskimääräistä farmakologisesti aktiivisen metabolitti M8 -altistusta noin 75 - 90 %.

Yhteisvaikutus voi johtua myös CYP2C19:n estosta.

Omepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4). Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 75 %. Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsolia 20 mg kerran päivässä -annosta.

Digoksiini

Kun omepratsolia (20 mg päivässä) ja digoksiinia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, digoksiinin biologinen hyötyosuus nousi 10 %. Digoksiinin toksisuutta on harvoin raportoitu. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun omepratsolia annetaan korkeina annoksina vanhuksille. Tällöin digoksiinipitoisuuksien seuranta tulee lisätä.

Klopidogreeli

Kliinisessä cross-over-tutkimuksessa annettiin pelkkää klopidogreelia (300 mg:n aloitusannos, jota seurasi annos 75 mg/päivä) sekä klopidogreelia yhdessä omepratsolin kanssa (80 mg samaan aikaan kuin klopidogreeli) viiden päivän ajan. Altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni 46 %:lla (1. päivänä) ja 42 %:lla (5. päivänä), kun klopidogreelia annettiin yhdessä omepratsolin kanssa. Keskimääräinen verihitaleiden aggregaation esto väheni 47 %:lla (24 tuntia) ja 30 %:lla (5. päivänä), kun klopidogreelia annettiin yhdessä omepratsolin kanssa. Toisessa tutkimuksessa osoitettiin, että klopidogreelin ja omepratsolin antaminen eri aikoina ei estänyt niiden yhteisvaikutusta, joka todennäköisesti johtuu omepratsolin estävästä vaikutuksesta CYP2C19:ään. Ristiriitaisia tietoja tämän farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta

sydänverisuonitapahtumiin on raportoitu ei-kokeellisista- ja kliinisistä tutkimuksista.

Muut vaikuttavat aineet

Posakonatsolin, erlotinibin, ketokonatsolin ja itraakonatsolin imeytyminen pienenee merkittävästi ja siten niiden kliininen teho saattaa huonontua. Posakonatsolin ja erlotinibin samanaikaista käyttöä omepratsolin kanssa tulee välttää.

CYP2C19 kautta metaboloituvat vaikuttavat aineet

Omepratsoli on keskivahva CYP2C19:n estäjä. CYP2C19 on tärkein omepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun omepratsolia annetaan samanaikaisesti muiden CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden kanssa, näiden lääkkeiden metabolia saattaa hidastua ja systeeminen altistus lisääntyä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi R-varfariini ja muut K-vitamiini antagonistit, silostatsoli, diatsepaami ja fenytoiini.

Silostatsoli

Kun omepratsolia annettiin 40 mg annoksella terveille vapaaehtoisille cross-over-tutkimuksessa, silostatsolin C_{max} kasvoi 18 % ja AUC 26 % ja vastaavasti yhden aktiivisen metaboliitin 29 % ja 69 %.

Fenytoiini

Fenytoiinia käyttävien potilaiden plasmapitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa kahden viikon ajan omepratsolihoiton aloittamisesta. Jos fenytoiiniannosta pienennetään, seuranta ja annoksen uudelleenarviointi tulisi tehdä omepratsolihoiton lopettamisen jälkeen.

Tuntematon mekanismi

Sakinaviiri

Kun omepratsolia annettiin samanaikaisesti sakinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa, sakinaviirin pitoisuudet plasmassa kohosivat noin 70 %, tosin HIV-potilaat sietivät niitä hyvin.

Takrolimuusi

Omepratsolin ja takrolimuusin samanaikaisen käytön on raportoitu nostavan takrolimuusin pitoisuutta seerumissa. Takrolimuusipitoisuuksien ja munuaistoiminnan (kreatiinipuhdistuma) lisääntynyt seuranta on tarpeen ja takrolimuusin annosta tulee tarvittaessa tarkistaa.

Metotreksaatti

Metotreksaattipitoisuuksien on raportoitu suurentuneen osalla potilaista, jotka saivat samanaikaisesti protonipumpun estäjä. Suuriannoksen metotreksaattihoiton aikana omepratsolin käytön väliaikaista keskeyttämistä voi olla tarpeen harkita.

Muiden vaikuttavien aineiden vaikutus omepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-estäjät

Omepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n välityksellä. Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään estävän CYP2C19:a tai CYP3A4:ää (kuten klaritromysiini ja vorikonatsoli), saattavat johtaa kohonneeseen omepratsolin pitoisuuteen seerumissa vähentämällä omepratsolin metabolianopeutta. Samanaikainen vorikonatsolihoito johti omepratsolialtistuksen suurenemiseen yli kaksinkertaiseksi. Korkeat omepratsoliannokset ovat olleet hyvin siedettyjä ja tilapäisen käytön aikana omepratsoliannoksen sovittamista ei yleensä vaadita. Annoksen sovittamista tulisi kuitenkin harkita vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja jos kyseessä on pitkäaikainen hoito.

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-induktorit

Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19:ää tai CYP3A4:ää tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat johtaa omepratsolin alentuneeseen pitoisuuteen seerumissa lisäämällä omepratsolin metabolianopeutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kolmen prospektiivisen epidemiologisen tutkimuksen tulokset (yli 1 000 altistuksen tulokset) osoittavat, että omepratsolilla ei ole haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Omepratsolia voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys

Omepratsoli erittyy äidinmaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä sillä ei todennäköisesti ole vaikutusta lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Omestad vaikuttaisi autolla ajoon tai koneidenkäyttökykyyn.

Haittavaikutuksia kuten huimausta ja näköhäiriöitä voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Potilaan ei tule ajaa autoa eikä käyttää koneita, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset (1–10 % potilaista) ovat päänsärky, mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat ja pahoinvointi/oksentelu.

Alla esitettyjä haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneen omepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä omepratsolin markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksesta. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä ja esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Harvinainen:	Leukopenia, trombosytopenia
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Harvinainen:	Yliherkkyysoireet esim. kuume, angioödeema, anafylaktinen reaktio/sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Harvinainen:	Hyponatremia
Tuntematon:	Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Melko harvinainen:	Unettomuus
Harvinainen:	Kiihtymys, sekavuus, masennus
Hyvin harvinainen:	Vihamielisyys, hallusinaatiot
<i>Hermosto</i>	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
Harvinainen:	Makuhäiriöt
<i>Silmät</i>	
Harvinainen:	Näköhäiriöt
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Melko harvinainen:	Huimaus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Harvinainen:	Bronkospasmi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen:	Mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahan pohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
Harvinainen:	Suun kuivuminen, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektiot

Tuntematon	Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen:	Hepatiitti, johon voi liittyä keltatauti
Hyvin harvinainen:	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudus	
Melko harvinainen:	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinainen:	Hiustenlähtö, valoherkkyys
Hyvin harvinainen:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin –oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN))
Tuntematon	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen:	Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)
Harvinainen:	Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinainen:	Lihashyökkös
Munuaiset ja virtsatiet	
Harvinainen:	Tubulointerstiaalinen nefriitti (joka voi mahdollisesti edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin harvinainen:	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Huonovointisuus, perifeerinen ödeema
Harvinainen:	Lisääntynyt hikoilu

Pediatriset potilaat

Omepratsolin turvallisuutta on arvioitu kaiken kaikkiaan 310:llä haposairaudesta kärsivällä 0-16-vuotiaalla lapsella. Rajallista pitkäaikaiskäytöstä saatua turvallisuustietoa 46:sta vaikeaa eroosiivista esofagiittia sairastavasta lapsesta, jotka saivat omepratsoliylläpitohoitoa kliinisessä tutkimuksessa 749 päivän ajan. Haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla niin lyhyt- kuin pitkäaikaishoidossa. Käytettävissä ei ole pitkäaikaistietoa omepratsolihoitoon vaikuttavista puberteettiin ja kasvuun.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Omepratsolin yliannostuksen vaikutuksesta ihmisiin on tietoa rajallisesti. Kirjallisuudessa esiintyy jopa 560 mg:n annoksia. Yksittäisiä tapauksia, joissa omepratsolin suun kautta otettu kerta-annos on ollut jopa 2 400 mg (120 kertaa suurempi annos kuin suositeltu hoitoannos), on raportoitu. Omepratsolin yliannostusoireina on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, huimausta, vatsakipuja, ripulia ja päänsärkyä, yksittäisissä tapauksissa myös apatiaa, masentunutta mielialaa ja sekavuustiloja.

Oireet, jotka on yhdistetty omepratsolin yliannostukseen, ovat olleet ohimeneviä eikä vakavia seurauksia ole raportoitu. Eliminaationopeus (ensimmäisen asteen kinetiikka) pysyi muuttumattomana, vaikka annosta nostettiin. Jos hoitoa tarvitaan, se on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC01

Vaikutusmekanismi

Omepratsoli, kahden enantiomeerin raseeminen seos, vähentää mahahapon eritystä tarkasti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietaalisolun happopumpun spesifinen estäjä. Se on nopeatehoinen ja kontrolloi mahahapon erittymistä estämällä sitä palautuvasti kerran päivässä otettuna.

Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺, K⁺-ATPaasi-entsyymiä eli protonipumpua. Tämä vaikutus mahahapon loppuvaiheen muodostumisprosessiin on annoksesta riippuvaista ja estää erityisen tehokkaasti sekä basaalista että stimuloitua hapon eritystä riippumatta eritykseen vaikuttavista mekanismeista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaikki todetut farmakodynaamiset ilmiöt perustuvat omepratsolin kykyyn vaikuttaa hapon eritykseen.

Vaikutus mahahapon eritykseen

Oraalinen omepratsoliannos kerran päivässä estää nopeasti ja tehokkaasti mahahapon eritystä sekä päivällä että yöllä. Täysi teho saavutetaan 4 päivän kuluessa. 20 mg:n omepratsoliannoksella kerran päivässä saavutetaan keskimäärin 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen pohjukaissuolihaavapotilailla. Tällöin pentagastrinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityks on noin 70 % 24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Pohjukaissuolihaavapotilailla, joille annettiin 20 mg:n omepratsoliannos, mahalaukun sisäinen pH-arvo oli ≥ 3 keskimäärin 17 tuntia 24 tunnin hoitajakson aikana.

Estämällä hapon eritystä ja alentamalla mahalaukun sisällön happamuutta omepratsoli annosriippuvaisesti vähentää/normalisoi esofaguksen hapolle altistumista potilailla, joilla on gastroesofageaalinen refluksisairaus. Hapon erityksen estyminen on suhteessa plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän pinta-alaan (AUC) eikä pitoisuuteen plasmassa tiettyinä hetkinä.

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoidon aikana.

Vaikutus H. pylorin

H. pylori liittyy ulkustauteihin, mukaan lukien pohjukaissuoli- ja mahahaavat. *H. pylori* on suurin syy gastriitin syntyyn. *H. pylori* yhdessä mahahapon kanssa on suurin syy peptisten haavojen syntyyn. *H. pylori* on suurin syy atrofisen gastriitin syntyyn, mikä puolestaan lisää mahasyövän kehittymisen riskiä.

H. pylorin eradikoiminen omepratsolilla ja mikrobilääkkeillä parantaa tehokkaasti ja aikaansaa pitkäaikaisen remission peptistä haavaa sairastavilla.

Kaksoishoitoyhdistelmiä on testattu ja niiden on havaittu olevan tehottomampia kuin kolmoishoitoyhdistelmien. Niitä voidaan kuitenkin harkita, jos jokin tunnettu yliherkkyys estää kolmoishoitoyhdistelmän käytön.

Haponestoon liittyvät muut vaikutukset

Raporttien mukaan pitkäaikaishoidon aikana rauhaspolyypien esiintyvyys hieman lisääntyy. Näiden muutosten katsotaan johtuvan voimakkaan haponerityksen estosta johtuvista fysiologisista seurauksista. Muutokset ovat olleet hyvänlaatuisia ja palautuvia.

Mahan happopitoisuuden vähentäminen kaikin tavoin mukaan lukien protonipumpun estäjät, lisää

mahasuolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Hoito valmisteilla, jotka vähentävät mahahapon eritystä, saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan tai kampylobakteerin.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 1-16-vuotiaita vaikeaa refluksiesofagiittia sairastavia lapsia, omepratsolin 0,7-1,4 mg/kg annokset paransivat esofagiitin astetta 90 %:lla lapsista ja vähensivät merkittävästi refluksioireita. Tutkimuksessa, jossa käytettiin yksinkertaista sokkomenetelmää ja johon osallistui 0-24 kuukauden ikäisiä lapsia, joilla oli kliinisesti todettu gastroesofageaalinen refluksitauti, lapsia hoidettiin 0,5, 1,0 tai 1,5 mg/kg omepratsoliannoksella. Oksentelu-/regurgitaatiokohtausten tiheys väheni 50 % kahdeksan hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

H. pylorin häätö lapsilla

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (Héliot-tutkimus) osoitettiin, että omepratsolin teho ja hyväksyttävä turvallisuus yhdessä kahden mikrobilääkkeen (amoksisilliini ja klaritromysiini) kanssa *H. pylori*-infektion häätöhoidossa 4-vuotiailla ja sitä vanhemmilla gastriittia sairastavilla lapsilla: *H. pylori* häädön aste oli seuraava: 74,2 % (23/31 potilasta) omepratsoli-, amoksisilliini- ja klaritromysiinihoidolla vs. 9,4 % (3/32 potilasta) amoksisilliini- ja klaritromysiinihoidolla. Dyspepsia-oireisiin kohdistuvasta kliinisestä hyödystä ei ollut kuitenkaan näyttöä. Tämä tutkimus ei tarjoa tietoja omepratsolin käytöstä alle 4-vuotiailla lapsilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Omepratsoli ja omepratsolimagneesium ovat happolabiileja ja siksi ne annostellaan suun kautta enteropäälysteisinä rakeina kapseleissa tai tableteissa. Omepratsolin imeytyminen on nopeaa, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Omepratsoli imeytyy ohutsuolesta noin 3-6 tunnissa. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Yhden suun kautta otetun omepratsoliannoksen biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Toistetun päivittäisen annoksen jälkeen biologinen hyötyosuus nousee 60 %:iin.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus terveissä koehenkilöissä on noin 0,3 l/kg. Noin 97 % omepratsolista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Omepratsoli metaboloituu täydellisesti sytokromi-P450 systeemissä (CYP). Pääosa omepratsolin metaboliasta on riippuvaista tietyistä polymorfisessa muodossa esiintyvistä CYP2C19:sta, jonka vaikutuksesta syntyy hydroksiomepratsoli, omepratsolin päämetaboliitti plasmassa. Loppuosan metabolia on riippuvainen toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:sta, jonka vaikutuksesta syntyy omepratsolisulfoloni. Omepratsolin korkean CYP2C19-affiniteetin seurauksena on mahdollista, että omepratsolin ja muiden CYP2C19-substraattien välillä on kilpailevaa inhibitiota ja metabolisia interaktioita. Alhaisen CYP3A4-affiniteetin vuoksi omepratsolilla ei ole mainittavaa inhiboivaa vaikutusta muiden CYP3A4-substraattien metaboliaan. Omepratsolilla ei myöskään ole inhiboivaa vaikutusta muihin tärkeimpiin CYP-entsyymeihin.

Noin 3 %:lla valkoihoisesta väestöstä ja 15-20 %:lla aasialaisesta väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä omepratsolin metaboliaa

katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 20 mg omepratsolia, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) oli heillä keskimäärin 5-10 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Myös keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni 3-5-kertaiseksi. Näillä tuloksilla ei ole merkitystä omepratsolin annosteluun.

Eliminaatio

Omepratsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on tavallisesti alle yhden tunnin sekä oraalisen kerta-annoksen että toistuvien kerta-annosten jälkeen. Omepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun omepratsolia otetaan kerran vuorokaudessa. Lähes 80 % omepratsolin oraalista annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loput ulosteeseen ja ovat pääasiassa peräisin sapen eritteestä.

Omepratsolin AUC suurenee toistuvien annosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaista, ja toistuvia annoksia käytettäessä annoksen suurentuessa AUC kasvaa suhteessa enemmän. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, mikä todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen metaboliitit (esim. sulfoni) estävät CYP2C19-entsyymiä. Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta mahahapon eritykseen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta:

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla omepratsolin metabolia on heikentynyt, mistä johtuen AUC- pinta-ala lisääntyy. Mitään viitteitä omepratsolin kumuloitumisesta ei ole havaittu kerran päivässä otetun annoksen yhteydessä.

Munuaisten vajaatoiminta

Omepratsolin farmakokinetiikka, mukaan lukien systeeminen biologinen hyötyosuus ja eliminaationopeus, ei muutu potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta.

Iäkkäät potilaat

Omepratsolin metabolianopeus on jonkin verran pienentynyt vanhuksilla (75 - 79-vuotiaat).

Pediatriset potilaat

Suositteluja annoksia käytettäessä vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla lapsilla havaittiin vastaavia plasmapitoisuuksia kuin aikuisilla. 6 kk nuoremmilla lapsilla omepratsolin puhdistuma on alhainen, mikä johtuu lasten vähäisestä omepratsolin metaboloitumiskapasiteetista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa rotilla, jotka saivat elinikäisesti omepratsolia, havaittiin mahan ECL-solujen liikakasvua ja karsinoideja. Muutokset johtuivat pitkäaikaisesta gastriinin liikatuotannosta reaktiona hapon tuotannon estymiselle. Samanlaisia tuloksia on saatu myös H2-antagonisteilla, protonipumpun estäjillä ja silloin, kun fundus oli osittain poistettu. Muutokset eivät siten ole minkään yksittäisen vaikuttavan aineen aiheuttamia suoria vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

sokerirakeet (sis. maissitärkkelystä ja sakkaroosia)
natriumlauryylisulfaatti
dinatriumfosfaatti
mannitoli (E421)
hypromelloosi

makrogoli 6000
talkki
polysorbaatti 80
titaanidioksidi (E 171)
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri

Kapselikuori:

liivate
titaanidioksidi (E171)

Painomuste:

shellakka
musta rautaoksidi
propyleeniglykoli
ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaus: 3 vuotta.

HDPE-purkki:

4 vuotta (5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 and 105 kapselia)

2 vuotta (250 kapselia)

HDPE-purkki avaamisen jälkeen:

Omestad 10 mg ja 40 mg enterokapseli, kova: 100 vuorokautta

Omestad 20 mg enterokapseli, kova: 105 vuorokautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

HDPE-purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Omestad 10 mg ja 40 mg enterokapseli, kova:

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaus:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 ja 500 kapselia

HDPE-purkki, jonka polypropeenikannessa on kuivatusainetta (silikageeli):

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 kapselia.

Omestad 20 mg enterokapseli, kova:

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaus:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 ja 500 kapselia

HDPE-purkki, jonka polypropeenikannessa on kuivatusainetta (silikageeli):

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 105 ja 250 (sairaalapakkaus) kapselia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 25257
20 mg: 25258
40 mg: 25259

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. tammikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Omestad 10 mg enterokapslar, hårda
Omestad 20 mg enterokapslar, hårda
Omestad 40 mg enterokapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Omestad 10 mg enterokapslar, hårda: En kapsel innehåller 10 mg omeprazol
Omestad 20 mg enterokapslar, hårda: En kapsel innehåller 20 mg omeprazol
Omestad 40 mg enterokapslar, hårda: En kapsel innehåller 40 mg omeprazol

Hjälpämne med känd effekt:

- Varje 10 mg kapsel innehåller 51 mg till 58 mg sackaros
- Varje 20 mg kapsel innehåller 102 mg till 116 mg sackaros
- Varje 40 mg kapsel innehåller 203 mg till 233 mg sackaros

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

Omestad 10 mg enterokapslar, hårda: Ogenomskinliga vita kapslar märkta med "OM 10" innehållande benvita till kräm vita runda mikrogranulat.

Omestad 20 mg enterokapslar, hårda: Ogenomskinliga vita kapslar märkta med "OM 20" innehållande benvita till kräm vita runda mikrogranulat.

Omestad 40 mg enterokapslar, hårda: Ogenomskinliga vita kapslar märkta med "OM 40" innehållande benvita till kräm vita runda mikrogranulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Omestad enterokapslar är indicerat för:

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 för upprätthållande av remission hos patienter med läkt refluxesofagit
- behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom
- behandling av Zollinger-Ellisons syndrom.

Pediatriisk population

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 administreringsätt

Dosering

Vuxna

Behandling av duodenalsår

Rekommenderad dos för patienter med ett aktivt duodenalsår är Omestad 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom två veckor. Om man inte konstaterat fullständig sårhäkning under den första behandlingsperioden, är det i allmänhet tillräckligt med en tilläggsperiod på ytterligare två veckor. Hos patienter med svårhäkt duodenalsår rekommenderas Omestad 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 Omestad 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 Omestad 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat fullständig sårhäkning under den första behandlingsperioden, är det i allmänhet tillräckligt med en tilläggsperiod på ytterligare fyra veckor. Hos patienter med svårhäkt ventrikelsår rekommenderas Omestad 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 Omestad 20 mg 1 gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till Omestad 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.

- Omestad 20 mg + klaritromycin 500 mg + amoxicillin 1000 mg, tas tillsammans 2 gånger dagligen under 1 vecka, eller
- Omestad 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
- Omestad 40 mg 1 gång dagligen med både amoxicillin 500 mg and 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 ventrikel- och duodenalsår, är den rekommenderade dosen Omestad 20 mg 1 gång dagligen. Symtomen lindras fort, och hos de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat sårhäkning under den första behandlingsperioden, är det i allmänhet tillräckligt med en tilläggsperiod på ytterligare fyra veckor.

Förebyggande mot NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter

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

Behandling av refluxesofagit

Rekommenderad dos är Omestad 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 Omestad 40 mg 1 gång dagligen och läkning sker vanligtvis inom åtta veckor.

Långtidsbehandling för upprätthållande av remission hos patienter med läkt refluxesofagit

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

Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Rekommenderad dos är Omestad 20 mg 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 Omestad 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 Omestad 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 Omestad 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: Omestad 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: Omestad 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: Omestad 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 (>65 år)

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

Administreringssätt

Det rekommenderas att Omestad enterokapslar tas på morgonen, helst utan mat och sväljs hela med ½ glas vatten. Kapslarna får inte tuggas eller krossas.

Till vuxna med sväljsvårigheter och barn som kan dricka eller svälja halvfast föda

Patienten kan dela kapseln och svälja innehållet med ett halvt glas vatten eller blanda innehållet med någon syrlig vätska t.ex. fruktjuice eller äpplemos, eller i icke kolsyrat vatten. Patientens bör informeras om att blandningen ska intas snarast (eller inom 30 minuter), alltid röras om precis innan intaget, samt sväljas ner med ½ glas vatten.

Alternativt kan patienterna suga på kapseln och svälja granulatkornen med ½ glas vatten. De magsaftresistenta 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 ska inte omeprazol användas tillsammans med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om något alarmsymtom uppträder (till exempel markant oavsiktlig viktninskning, 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

lager av vitamin B₁₂ i kroppen 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 clopidogrel 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 clopidogrel undvikas.

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

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* eller *Campylobacter* (se avsnitt 5.1).

Som vid all långtidsbehandling, speciellt vid behandlingsperioder längre än 1 år, bör patienten hållas under regelbunden kontroll.

Risk för höft-, handleds- och kotfrakturer

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. Observationella studier 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.

Hypomagnesemi

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 utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytm kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienterna 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.

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 Omestad. 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.

Nedsatt njurfunktion

Akut tubulointerstitiell nefrit 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.

Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs. 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 exponeringen för nelfinavir med i medeltal 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 atazanavir exponeringen. En ökning av atazanavir dosen 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. I dessa fall krävs tätare kontroller av digoxinhalten.

Clopidogrel

I en klinisk studie med crossover-design gavs clopidogrel (300 mg laddningsdos följt av 75 mg/dag) ensamt och med omeprazol (80 mg samtidigt med clopidogrel) under 5 dagar. Exponeringen för den aktiva metaboliten av clopidogrel minskade med 46 % (dag 1) och 42 % (dag 5) när clopidogrel och omeprazol gavs tillsammans. Hämningen av trombocytaggregationen (IPA) minskade i medeltal med 47 % (24 timmar) och 30 % (dag 5) när clopidogrel och omeprazol gavs tillsammans. I en annan studie visades att administrering av clopidogrel och omeprazol vid olika tidpunkter inte förhindrade deras interaktion, vilken troligen drivs av omeprazols hämmande effekt på CYP2C19. Motstridiga data gällande den kliniska betydelsen av denna PK/PD-interaktion vad gäller större kardiovaskulära effekter har rapporterats från observationsstudier och kliniska studier.

Andra aktiva substanser

Absorptionen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol och itraconazol 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 antagonist, 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 omeprazol behandling och, om justering av fenytoin dosen görs, bör kontroll och ytterligare dosjustering göras efter avslutad omeprazol behandling.

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.

Takrolimus

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

Metotrexat

När metotrexat ges tillsammans med protonpumpshämmare har metotrexatnivåerna rapporterats öka hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt uppehåll i omeprazolbehandlingen behöva övervägas.

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 omeprazol exponeringen. 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 bröstmjölk, men det är inte troligt att barnet påverkas vid terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Omeprazol 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

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

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).

Organsystem/frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Sällsynta:	Leukopeni, trombocytopeni
Mycket sällsynta:	Agranulocytos, pancytopeni
<i>Immunsystemet</i>	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
<i>Metabolism och Nutrition</i>	
Sällsynta:	Hyponatremi
Ingen känd frekvens:	Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4)
<i>Psykiska störningar</i>	
Mindre vanliga:	Sömlöshet
Sällsynta:	Agitation, förvirring, depression
Mycket sällsynta:	Aggression, hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, parestesier, dåsigheit
Sällsynta:	Smakförändringar
<i>Ögon</i>	
Sällsynta:	Dimsyn
<i>Öron och balansorgan</i>	
Mindre vanliga:	Vertigo
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Sällsynta:	Bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga:	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkningar, funduskörtelpolyper (godartade)
Sällsynta:	Muntorrhet, stomatit, gastrointestinal candida
Icke känd frekvens	Mikroskopisk kolit
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mindre vanliga:	Ökade leverenzymmer
Sällsynta:	Hepatit med eller utan gulsot
Mycket sällsynta:	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Mindre vanliga:	Dermatit, klåda, hudutslag, urtikaria
Sällsynta:	Håravfall, fotosensibilitet

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 kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
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

Pediatrisk population

Säkerheten med omeprazol har undersökts hos totalt 310 barn, i åldern 0 till 16 år, med syra relaterade sjukdomar. Det finns begränsade 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 omeprazol behandling på puberteten och tillväxt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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 omeprazol överdosering 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: Protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC01

Verkningsmekanism

Omeprazol är ett racemat av två enantiomerer som minskar 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 administrering en gång dagligen.

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^+ -ATPas – 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 under natten. Maximal effekt uppnås inom 4 dagar. 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 korrelerad till ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC), och inte till den aktuella plasmakoncentrationen av omeprazol vid någon viss tidpunkt.

Ingen taktyfylaxi har påvisats under behandling med omeprazol.

Effekt på H. pylori

H. pylori är associerat med peptiska magsår, inkluderat duodenal- och ventrikelsår. *H. pylori* är den viktigaste orsaken till uppkomsten av 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 mängden av magbakterier som normalt finns i mag-tarmkanalen. Behandling med syra-reducerande läkemedel kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter*.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrinhalten 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.

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 H. 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 *H. pylori*-infektion hos barn från 4 års ålder och uppåt med gastrit: *H. pylori* eradikeringsgrad: 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 omeprazolmagnesium 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 via 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 metabolismen är beroende av en annan specifik 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 förekommer dock ingen nämnvärd hämning av metabolismen för andra CYP3A4-substrat. Omeprazol saknar dessutom hämmande effekt på de övriga huvudsakliga CYP-enzymen.

Ungefär 3 % av den kaukasiska populationen och 15-20 % av asiatiska populationer saknar fungerande CYP2C19-enzym 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 hade fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Även medelvärdet för maximal halt i plasma var 3-5 gånger högre hos de långsamma metaboliserarna. Resultaten påverkar inte doseringen av omeprazol.

Eliminering

Halveringstiden för elimineringsfasen 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 doserna 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.

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 hastighet, 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

Sockersfärer (bestående av majsstärkelse och sackaros)

Natriumlaurilsulfat

Dinatriumfosfat

Mannitol (E421)

Hypromellos

Makrogol 6000

Talk

Polysorbat 80

Titandioxid (E171)

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer

Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Tryckfärg på kapselskal:

Shellack

Järnoxid, svart

Propylenglykol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

OPA/Al/PVC-Al-blisters: 3 år.

HDPE-burk:

4 år (5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 och 105 kapslar).

2 år (250 kapslar).

HDPE-burk: efter öppnande

Omestad 10 mg och 40 mg enterokapslar, hårda: 100 dagar.

Omestad 20 mg enterokapslar, hårda: 105 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

OPA/Al/PVC-Al-blisters: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE: Förslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Omestad 10 mg och 40 mg enterokapslar, hårda

OPA/Al/PVC-Al-blisters:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 och 500 kapslar.

HDPE-burk med silikagel som torkmedel i polypropenlocket:

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 kapslar.

Omestad 20 mg enterokapslar, hårda

OPA/Al/PVC-Al-blisters:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 och 500 kapslar.

HDPE-burk med silikagel som torkmedel i polypropenlocket:

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 105 och 250 (sjukhusförpackning) kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 25257
20 mg: 25258
40 mg: 25259

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 January 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 17 december 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.2.2023