

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losec® MUPS® 10 mg enterotabletti
Losec® MUPS® 20 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg: Jokainen enterotabletti sisältää 10,3 mg omepratsolimagnesiumia vastaten 10 mg omepratsolia.
20 mg: Jokainen enterotabletti sisältää 20,6 mg omepratsolimagnesiumia vastaten 20 mg omepratsolia.


Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan


10 mg: Jokainen enterotabletti sisältää 19–20 mg sakkaroosia.
20 mg: Jokainen enterotabletti sisältää 19–20 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Losec MUPS 10 mg enterotabletti: Hennon vaaleanpunainen, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa kaiverrus  toisella puolella ja merkintä 10 mg toisella puolella. Tabletti sisältää enteropäällystettyjä pellettejä.

Losec MUPS 20 mg enterotabletti: Vaaleanpunainen, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa kaiverrus  toisella puolella ja merkintä 20 mg toisella puolella. Tabletti sisältää enteropäällystettyjä pellettejä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Losec MUPS enterotablettien käyttöaiheet ovat:

Aikuiset

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Pohjukaissuolihaavan hoito

Suosittelun annos on Losec MUPS 20 mg kerran päivässä potilaille, joilla on aktiivinen pohjukaissuolihaava. Useimmilla potilailla paraneminen tapahtuu kahdessa viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä kahden viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on huonosti respondoiva pohjukaissuolihaava, suositellaan Losec 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 Losec MUPS 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

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

Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy

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

H. pylorin häätöhoito ulkustaudissa

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

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

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

Tulehduskipuläkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito

Tulehduskipuläkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoitoon suositellaan

annosta Losec 20 mg kerran päivässä. Useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito.

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

Refluksiesofagiitin hoito

Suosittelun annos on Losec MUPS 20 mg kerran päivässä. Useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito.

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

Parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen hallinta

Parantuneille refluksiesofagiittipotilaalle remission pitkäaikaiseen hallintaan suositeltava annos on Losec MUPS 10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa Losec MUPS -annosta voidaan nostaa 20–40 mg:aan kerran päivässä.

Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito

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

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

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Zollinger-Ellisonin oireyhtymää sairastaville potilailla annos tulisi sovittaa yksilöllisesti ja hoitoa jatkaa niin kauan kuin kliinisesti on tarpeellista. Suositeltu aloitusannos on 60 mg Losec MUPSia kerran päivässä. Potilaille, joilla on ollut vaikea sairaus ja joilla muu hoito ei ole antanut riittävää vastetta, on Losecilla saatu riittävä teho, ja yli 90 % potilaista on pystytty hoitamaan tehokkaasti 20–120 mg:n päiväannoksilla. Yli 80 mg:n Losec MUPS -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 hoitosuosituksukset 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 antibiootin yhdistelmähoito: Losec MUPS:ia 10 mg, amoksisilliinia 25 mg/painokilo ja klaritromysiinia 7,5 mg/painokilo, joita kaikkia otetaan yhtä aikaa kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.
31–40 kg	Kahden antibiootin yhdistelmähoito: Losec MUPS:ia 20 mg, amoksisilliinia 750 mg ja klaritromysiinia 7,5 mg/painokilo, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.
> 40 kg	Kahden antibiootin yhdistelmähoito: Losec MUPS:ia 20 mg, amoksisilliinia 1 g ja klaritromysiinia 500 mg, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Antotapa

Losec MUPS -tabletit suositellaan otettavaksi aamuisin. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa (1/2 lasillista). Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.

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

Potilas voi halkaista tabletin ja sekoittaa sen lusikalliseen hiilihapotonta vettä ja tarvittaessa joukkoon voidaan sekoittaa hieman hedelmämehua tai omenasosetta. Potilasta tulee neuvoa ottamaan seos välittömästi (tai 30 minuutin kuluessa) ja sekoittamaan juuri ennen juomista ja huuhtomaan lasi puolella lasillisella vettä. Maitoa tai hiilihapollista vettä **EI TULE KÄYTTÄÄ**. Enteropäälysteisiä pellettejä ei saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoidulle bensimidatsolille 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 huomattavaa selittämätöntä painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennusta tai -ulostetta) ja jos kyseessä on mahahaavapotilas tai

sitä epäillään, tulee maligniteetin mahdollisuus poissulkea. Hoidon oireita lievittävä vaikutus saattaa viivyttää oikean diagnoosin tekemistä.

Vaikeita, ihoon kohdistuvia häiritseviä vaikutuksia (SCAR), mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lääkereaktio eosinofilian ja systeemisten oireiden kanssa (DRESS) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, on raportoitu hyvin harvoin ja harvoin omepratsolihoitoon yhteydessä.

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

Kuten kaikki mahahapon eritystä 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.

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten omepratsoli, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä 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).

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.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi omepratsolihoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (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.

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

Losec MUPS -enterotabletit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen sekä sairaalahoitossa olevilla potilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1).

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

Losec MUPS -enterotabletit sisältävät alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

Lääkeaineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

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

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 metaboliitti 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 %. Atatsanaviiriannoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirialtistukseen. 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 iäkkäille potilaille. Tällöin digoksiinipitoisuuksien seuranta tulee lisätä.

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa klopidooreelillä (300 mg:n aloitusannos, jota seurasi annos 75 mg/vrk) ja omepratsolilla (80 mg/vrk suun kautta) on havaittu farmakokineettisiä/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joiden seurauksena altistus klopidooreelin aktiiviselle metaboliitille väheni keskimäärin 46 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihitaleiden aggregaation enimmäismäärä väheni keskimäärin 16 %.

Ristiriitaisia tietoja omepratsolin farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta merkittäviin sydän-verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä havainnointi- että kliinisistä tutkimuksista. Varoitoimenpiteenä omepratsolin ja klopidooreelin samanaikaista käyttöä on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

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:n kautta metaboloituvat lääkkeet

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 varfariini ja muut K-vitamiiniantagonistit, 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 C_{max} kasvoi 29 % ja AUC 69 %.

Fenytoiini

Fenytoiinia käyttävien potilaiden plasmapitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa kahden viikon ajan omepratsolihoitoon aloittamisesta. Jos fenytoiiniannosta muutetaan, seuranta ja annoksen uudelleenarviointi tulisi tehdä omepratsolihoitoon 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. Suuriannoksisen metotreksaattihoidon 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-indusoijat

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.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa, joissa omepratsolin raseemista seosta annettiin suun kautta, ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Losec MUPS valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutuksia kuten huimausta ja näköhäiriöitä voi kuitenkin esiintyä (ks. kohta 4.8). Potilaan ei tule ajaa autolla eikä käyttää koneita, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Vaikeita, ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (SCAR), mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lääkereaktio eosinofilian ja systeemisten oireiden kanssa (DRESS) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), on raportoitu omepratsolihoitoon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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
Veri ja imukudos	
Harvinainen:	Leukopenia, trombosytopenia
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	Yliherkkyysoireet esim. kuume, angioödeema, anafylaktinen

	reaktio/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Harvinainen:	Hyponatremia
Tuntematon:	Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), vakava hypomagnesemia saattaa johtaa hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen:	Unettomuus
Harvinainen:	Kiihtymys, sekavuus, masennus
Hyvin harvinainen:	Vihamielisyys, hallusinaatiot
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
Harvinainen:	Makuhäiriöt
Silmät	
Harvinainen:	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen:	Huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinainen:	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu Mahanpohjan 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 ennestään maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen:	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinainen:	Hiustenlähtö, valoherkkyys, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), lääkereaktio eosinofilian ja systeemisten oireiden kanssa (DRESS)
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 pitkäaikaikäkäytöstä saatua turvallisuustietoa on 46:sta vaikeaa eroosiivista esofagiittia sairastavasta lapsesta, jotka saivat omepratsoli-ylläpitohoitoa kliinisessä

tutkimuksessa 749 päivän ajan. Haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla niin lyhyt- kuin pitkäaikaishoidossakin. Käytettävissä ei ole pitkäaikaistietoa omepratsoliin hoidon vaikutuksista 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, masennusta 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: Liikahappoisuuden hoito, 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 erittäin happamassa ympäristössä, missä se estää H^+ , K^+ -ATPaasi-entsyymiä eli protonipumppua. 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 vähintään 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen pohjukaissuolihaavapotilailla. Tällöin pentagastriniinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityksen väheneminen keskimäärin noin 70 % 24 tunnin kuluttua lääkkeen

annosta.

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

Estämällä hapon eritystä ja alentamalla mahalaukun sisällön happamuutta omepratsoliannoksesta riippuen 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 hetkenä.

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoitoajan aikana.

Vaikutus *H. pyloriin*

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. pylori 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.

Haponeston liittävät muut vaikutukset

Raporttien mukaan pitkäaikashoidon aikana rauhaspolyyppien 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 infektoihin, kuten salmonellaan tai kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen sekä sairaalahoitossa olevilla potilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaan tulehdukseen.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus 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 ennen ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Omepratsolin pitkäaikaisen käytön yhteydessä joillakin potilailla (sekä lapsilla että aikuisilla) on todettu ECL-solujen lisääntymistä, joka saattaa liittyä seerumin gastriinipitoisuuden suurenemiseen. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

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 refluksoireita. 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 omepratsoli oli turvallinen ja tehokas yhdessä kahden antibiootin (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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Omepratsoli ja omepratsolimagesium ovat happolabiileja ja siksi ne annostellaan suun kautta enteropäällysteisinä 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 noin 60 %:iin.

Jakautuminen

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

Losec-kapseleiden ja Losec MUPS -enterotablettien biologinen samanarvoisuus perustuen sekä omepratsolin AUC-pinta-alaan että maksimaaliseen pitoisuuteen plasmassa (C_{max}), on osoitettu kaikilla vahvuuksilla, 10 mg, 20 mg ja 40 mg.

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 omepratsolisulfonyli. 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 vaikutusta 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 oralisesta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loput ulosteeseen ja ovat pääasiassa peräisin sapen eritteestä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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 omepratsoli ja/tai sen metaboliitit (esim. sulfoni) estävät CYP2C19-entsyymiä. Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta mahahapon eritykseen.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Omepratsolin metabolianopeus on jonkin verran pienentynyt iäkkäillä potilailla (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 reaktion 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

Mikrokiteinen selluloosa,
glyserolimonostearaatti 40–55,
hydroksipropyyliselluloosa,
hypromelloosi,
magnesiumstearaatti,
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio,
sokeripallot,
synteettinen parafiini (NF),
makrogoli (polyetyleeniglykoli 6000),
polysorbaatti 80,
krospovidoni,
natriumhydroksidi (pH:n säätöön),
natriumstearyylifumaraatti,
talkki,
trietyylisitraatti,
rautaoksidi E172,
titaanidioksidi E171.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki: tiivis polypropeenikierrekorkki ja kuivausainekapseli.

10 mg: 28, 30, 100 (2 x 50) tablettia.

20 mg: 28, 30, 56, 100 (2 x 50) tablettia.

Alumiiniläpänopakkaus:

10 mg: 14, 28, 56, 90 tablettia.

20 mg: 7, 14, 28, 56, 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Losec MUPS 10 mg: 12832

Losec MUPS 20 mg: 12833

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. joulukuuta 1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. helmikuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.06.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimean) verkkosivuilla <http://www.fimea.fi/>.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losec® MUPS® 10 mg enterotablett

Losec® MUPS® 20 mg enterotablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg: Varje enterotablett innehåller 10,3 mg omeprazolmagnesium motsvarande 10 mg omeprazol.

20 mg: Varje enterotablett innehåller 20,6 mg omeprazolmagnesium motsvarande 20 mg omeprazol.

Hjälpämnen med känd effekt


10 mg: Varje enterotablett innehåller 19–20 mg sackaros.


20 mg: Varje enterotablett innehåller 19–20 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Losec MUPS 10 mg enterotablett: Ljust rosa, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett märkt med  på ena sidan och 10 mg på den andra. Tabletten innehåller enterodragerade granulat.

Losec MUPS 20 mg enterotablett: Rosa, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett märkt med  på ena sidan och 20 mg på den andra. Tabletten innehåller enterodragerade granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Losec MUPS enterotabletter är indicerade för:

Vuxna

- Behandling av duodenalsår
- Förebyggande av recidiverande duodenalsår
- Behandling av ventrikelsår
- Förebyggande av recidiverande ventrikelsår
- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämpliga antibiotika vid behandling av peptiska sår
- Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår
- Förebyggande av 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 Losec MUPS 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom två veckor. För de patienter som inte uppvisar fullständig sårhäkning under den första behandlingsperioden är fortsatt behandling i ytterligare två veckor vanligen tillräckligt. För patienter med svårhäkt duodenalsår rekommenderas Losec 40 mg 1 gång dagligen, och sårhäkning sker vanligtvis inom fyra veckor.

Förebyggande av recidiverande duodenalsår

För att förebygga recidiverande duodenalsår hos *H. pylori*-negativa patienter, eller när eradikering av *H. pylori* inte är möjlig, är den rekommenderade dosen Losec MUPS 20 mg 1 gång dagligen. Hos vissa patienter kan 10 mg dagligen vara en tillräcklig dos. Vid terapivikt kan dosen ökas till 40 mg.

Behandling av ventrikelsår

Rekommenderad dos är Losec MUPS 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. För de patienter som inte uppvisar fullständig sårhäkning under den första behandlingsperioden är fortsatt behandling i ytterligare fyra veckor vanligen tillräckligt. För patienter med svårhäkt ventrikelsår rekommenderas Losec MUPS 40 mg 1 gång dagligen, och sårhäkning sker vanligtvis inom åtta veckor.

Förebyggande av recidiverande ventrikelsår

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

*Eradikering av *H. pylori* vid peptiska sår*

Valet av antibiotika för eradikering av *H. pylori* ska baseras på den enskilda patientens tolerans mot läkemedlen. Hänsyn ska också tas till det lokala resistensläget och lokala behandlingsriktlinjer.

- Losec MUPS 20 mg + klaritromycin 500 mg + amoxicillin 1 000 mg, tas tillsammans 2 gånger dagligen i 1 vecka, eller
- Losec MUPS 20 mg + klaritromycin 250 mg (alternativt 500 mg) + metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), tas tillsammans 2 gånger dagligen i 1 vecka, eller
- Losec MUPS 40 mg 1 gång dagligen i kombination med amoxicillin 500 mg och metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), tas tillsammans 3 gånger dagligen i 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 Losec 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. För de patienter som inte uppvisar fullständig sårhäkning under den första behandlingsperioden är fortsatt behandling i

ytterligare fyra veckor vanligen tillräckligt.

Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter

För förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter (> 60 år, tidigare förekomst av ventrikel- och duodenalsår, tidigare förekomst av blödning i övre gastrointestinalkanalen) är den rekommenderade dosen Losec MUPS 20 mg 1 gång dagligen.

Behandling av refluxesofagit

Rekommenderad dos är Losec MUPS 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har läkning skett inom fyra veckor. För de patienter som inte konstaterat fullständig läkning under den första behandlingsperioden är fortsatt behandling i ytterligare fyra veckor vanligen tillräckligt. För patienter med svår esofagit rekommenderas Losec MUPS 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 Losec MUPS 10 mg 1 gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till Losec MUPS 20–40 mg 1 gång dagligen.

Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Rekommenderad dos är Losec MUPS 20 mg per dag. En dos om 10 mg per dag kan vara tillräcklig, och därför ska individuell dosjustering övervägas. Om symtomen inte gått tillbaka efter fyra veckors behandling med Losec MUPS 20 mg 1 gång dagligen rekommenderas ytterligare undersökningar.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

För patienter med Zollinger-Ellisons syndrom ska dosen anpassas individuellt och behandlingen fortsätta så länge det är kliniskt indicerat. Rekommenderad initial dos är Losec MUPS 60 mg 1 gång dagligen. Patienter som varit svårt sjuka och som tidigare inte svarat tillräckligt på övrig terapi har uppnått tillräcklig effekt med Losec, och över 90 % av patienterna har kunnat behandlas effektivt med doser på 20–120 mg per dag. Om en högre dos än Losec MUPS 80 mg per dag krävs ska 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

Doseringsrekommendationerna är 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 symtomkontroll inte uppnåtts efter 2–4 veckors behandling ska fortsatta undersökningar genomföras.

Barn och ungdomar över 4 års ålder

*Behandling av duodenalsår orsakade av *H. pylori*.*

Vid val av lämplig kombinationsbehandling ska hänsyn tas till lokala officiella behandlingsriktlinjer gällande bakterieresistens, behandlingens längd (vanligen 7 dagar men ibland upp till 14 dagar) och lämplig användning av antibiotika.

Behandlingen ska ske under ledning av en specialistläkare.

Doseringsrekommendationerna är följande:

Vikt	Dosering
15–30 kg	Kombinationsbehandling med två antibiotika: Losec MUPS 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt, tas tillsammans två gånger dagligen i en vecka
31–40 kg	Kombinationsbehandling med två antibiotika: Losec MUPS 20 mg, amoxicillin 750 mg och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt, tas tillsammans två gånger dagligen i en vecka
> 40 kg	Kombinationsbehandling med två antibiotika: Losec MUPS 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg, tas tillsammans två gånger dagligen i 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 kan 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 Losec MUPS tas på morgonen. Tabletterna ska sväljas hela med vatten (½ glas). Tabletterna får inte tuggas eller krossas.

Vuxna med sväljsvårigheter och barn som kan dricka eller svälja halvfast föda

Patienten kan dela tabletten och lösa upp den i en matsked icke-kolsyrat vatten. Det går även bra att blanda med lite fruktjuice eller äppelmos. Patientens ska informeras om att blandningen ska intas omedelbart (eller inom 30 minuter), alltid röras om precis innan intaget och sväljas ner med ½ glas vatten. Mjölk eller kolsyrat vatten ska **INTE ANVÄNDAS**. De enterodragerade granulatet får inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Om något alarmerande symptom uppträder (till exempel markant, oförklarlig viktminskning, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samtidigt med ett misstänkt eller påvisat magsår ska

maliginitet uteslutas, eftersom behandling som lindrar symtomen kan fördröja fastställandet av rätt diagnos.

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir och en protonpumpshämmare bedöms vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av klinisk status (till exempel virusbelastning), i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg tillsammans med 100 mg ritonavir. Dosen 20 mg omeprazol ska inte överskridas.

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

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

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare, såsom omeprazol, i minst tre månader och i de flesta fall i ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom trötthet, förvirring, tetani, konvulsioner, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma, men symtomen kan också komma smygande och kan därför förbises. För de flesta patienter med hypomagnesemi förbättras tillståndet med substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienterna förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienterna även tar digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) ska mätning av magnesiumnivåerna i plasma före behandlingsstart och regelbundet under behandlingen övervägas.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats mycket sällsynt respektive sällsynt 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. 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 få behandling enligt gällande behandlingsriktlinjer och ha ett adekvat intag av D-vitamin och kalcium.

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 Losec MUPS. Förekomst av SCLE i samband med tidigare behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE vid användning av andra protonpumpshämmare.

Nedsatt njurfunktion

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

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

Interferens med laborietester

Ökad kromogranin A-nivå (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 avslutats.

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

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

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella*- eller *Campylobacter*-infektion och hos intagna patienter möjligen även *Clostridium difficile*-infektion (se avsnitt 5.1).

Patienter som får långtidsbehandling (speciellt de som får behandling längre än 1 år) ska hållas under regelbunden kontroll.

Losec MUPS enterotabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, 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 vars absorption är pH-beroende.

Nelfinavir, atazanavir

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

Samtidig administrering av omeprazol med nelfinavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg per dag) reducerade den genomsnittliga exponeringen för nelfinavir med cirka 40 % och den genomsnittliga exponeringen för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med cirka 75–90 %. Interaktionen kan även bero på hämning av CYP2C19.

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

Digoxin

Samtidig behandling av friska frivilliga med omeprazol (20 mg per dag) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 %. Digoxintoxicitet är sällsynt. Försiktighet ska dock iaktas när omeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Monitoreringen av digoxinkoncentrationerna ska då

förstärkas.

Klopidogrel

Resultat från studier på friska frivilliga har visat farmakokinetiska (PK)/farmakodynamiska (PD) interaktioner mellan klopidogrel (300 mg startdos följt av en daglig dos på 75 mg) och omeprazol (80 mg per dag peroralt). Dessa resulterade i en genomsnittlig minskning av exponeringen av den aktiva metaboliten av klopidogrel på 46 % samt en genomsnittlig minskning av den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation på 16 %.

Motstridiga data om de kliniska implikationerna av PK/PD-interaktioner med omeprazol med avseende på betydande kardiovaskulära händelser har rapporterats i både observationsstudier och kliniska studier. För säkerhets skull ska samtidig användning av omeprazol och klopidogrel undvikas (se avsnitt 4.4).

Andra aktiva substanser

Absorptionen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol och itraconazol minskar signifikant och således kan den kliniska effekten av dem försämrats. Samtidig användning av posakonazol och erlotinib med omeprazol ska undvikas.

Aktiva substanser som metaboliseras av CYP2C19

Omeprazol är en medelstark hämmare av CYP2C19, det viktigaste omeprazolmetaboliserande enzymet. När omeprazol ges samtidigt med andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 kan metabolismen av dessa läkemedel därmed minska och den systemiska exponeringen öka. Exempel på sådana läkemedel är warfarin och andra K-vitaminantagonister, cilostazol, diazepam och fenytoin.

Cilostazol

När omeprazol gavs i doser om 40 mg till friska frivilliga i en cross over-studie ökade C_{max} och 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, ska kontroll och ytterligare dosjustering göras efter avslutad omeprazolbehandling.

Okänd mekanism

Sakvinavir

Samtidig administrering av omeprazol och kombinationen sakvinavir/ritonavir resulterade i att plasmanivåerna ökade med cirka 70 % för sakvinavir, dock sågs god tolerabilitet hos HIV-infekterade patienter.

Takrolimus

Samtidig administrering av omeprazol och takrolimus kan ge ökade serumnivåer av takrolimus. En förstärkt monitorering av takrolimuskoncentrationer och renal funktion (kreatininclearance) ska utföras, och dosen av takrolimus ska justeras vid behov.

Metotrexat

När metotrexat ges tillsammans med protonpumpshämmare har metotrexatnivåerna rapporterats öka hos vissa patienter. Under behandling med 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 serumkoncentrationer 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 omeprazol-dosen göras vid tillfällig användning. Dosjustering ska 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 serumkoncentrationer av omeprazol genom att öka hastigheten med vilken omeprazol metaboliseras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Resultat från tre prospektiva epidemiologiska studier (mer än 1 000 exponerade) tyder inte på skadliga effekter av omeprazol på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Omeprazol kan användas under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

I djurstudier där den racemiska blandningen av omeprazol gavs peroralt observerades inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Losec MUPS har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel och synrubbingar kan dock förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som får dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Allvarliga kutana biverkningar (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 konstaterats eller misstänkts vid kliniska prövningar med omeprazol samt efter att omeprazol kom ut på marknaden. Inga biverkningar är dosrelaterade. Biverkningarna som listas nedan har klassificerats efter frekvens och organsystem enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem och 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 (se avsnitt 4.4); allvarlig hypomagnesemi kan resultera i hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	Insomni
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:	Magsmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkningar Funduskörtelpolyper (godartade)
Sällsynta:	Muntorrhet, stomatit, gastrointestinal candida
Ingen känd frekvens:	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Ökade leverenzymnivåer
Sällsynta:	Hepatit med eller utan gulsot
Mycket sällsynta:	Leversvikt, encefalopati hos patienter med underliggande leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Dermatit, klåda, utslag, 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 (se avsnitt 4.4)
Sällsynta:	Artralgi, myalgi
Mycket sällsynta:	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	
Sällsynta:	Tubulointerstitie II nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	

Organsystem och frekvens	Biverkning
Mycket sällsynta:	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Allmän sjukdomskänsla, perifera ödem
Sällsynta:	Ökad svettning

Pediatrisk population

Säkerheten av omeprazol har undersökts hos totalt 310 barn i åldern 0–16 år med syrerelaterade sjukdomar. Det finns begränsade långtidsdata avseende säkerhet från 46 barn med svår erosiv esofagit som erhöll underhållsbehandling med omeprazol i en klinisk studie 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 puberteten 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:

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 hos människa. I litteraturen har doser på upp till 560 mg beskrivits, och det finns enstaka rapporter om orala enkeldoser på upp till 2 400 mg omeprazol (120 gånger högre än den rekommenderade kliniska dosen). Illamående, kräkningar, yrsel, buksmärter, diarré och huvudvärk har rapporterats som symtom på överdosering av omeprazol. Även apati, depression och förvirring har beskrivits i enstaka fall.

Symtomen som har beskrivits i samband med överdosering har varit övergående, och inga allvarliga följder har rapporterats. Elimineringshastigheten 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 syrerelaterade symtom, 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 snabbt insättande effekt, och effekten på syrasekretionen är reversibel vid daglig administration.

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

Farmakodynamisk effekt

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 dagar. Med omeprazol 20 mg blir surhetsgraden i magsaften mätt över 24 timmar hos duodenalsårspatienter reducerad med i medeltal minst 80 %. Den pentagastrinstimulerade maximala syrasekretionen minskar då med i genomsnitt cirka 70 %, 24 timmar efter läkemedelsintaget.

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 i esofagus hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom. Denna effekt är dosberoende. Hämmningen av syrasekretionen är korrelerad till ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan (AUC) och inte till den aktuella plasmakoncentrationen av omeprazol vid en given tidpunkt.

Ingen takyfylaxi har påvisats under behandling med omeprazol.

Effekt på *H. pylori*

H. pylori associeras med peptiska magsår, inklusive duodenal- och ventrikelsår. *H. pylori* är den viktigaste orsaken till gastrit. *H. pylori* är tillsammans med magsyra den viktigaste orsaken till att peptiska magsår uppkommer. *H. pylori* är den viktigaste orsaken till uppkomst av atrofisk gastrit, som kan öka risken för att utveckla magcancer.

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

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

Andra effekter relaterade till syrahämningen

Vid långtidsbehandling har en något ökad frekvens av körtelpolyper 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 bakterier som normalt finns i magtarmkanalen. Behandling med syrareducerande läkemedel kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella*- och *Campylobacter*-infektioner och hos intagna patienter möjligen även *Clostridium difficile*-infektioner.

Under behandling med syrasekretionshämmande läkemedel ökar gastrinkoncentrationen i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en minskad gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare (PPI) 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, troligtvis relaterat till ökad nivå av serumgastrin, har observerats hos vissa patienter (både barn och vuxna) under långtidsbehandling med omeprazol. Dessa fynd har bedömts sakna klinisk relevans.

Pediatrik population

I en icke-kontrollerad studie på barn i åldern 1–16 år med svår refluxesofagit förbättrade omeprazol i doser om 0,7–1,4 mg/kg tillståndet i 90 % av fallen och minskade refluxsymtomen signifikant. I en singelblind studie fick barn i åldrarna 0–24 månader med kliniskt diagnostiserad gastroesofageal refluxsjukdom behandling med omeprazol i doser om 0,5, 1,0 eller 1,5 mg/kg. Frekvensen av kräkningar/uppstötningar minskade med 50 % efter 8 veckors behandling oavsett dos.

Eradikering av *H. pylori* hos barn

En randomiserad dubbelblind klinisk studie (Héliot-studien) har fastslagit att omeprazol i kombination med två antibiotika (amoxicillin och klaritromycin) är säkert och effektivt vid eradikering av *H. pylori* hos barn från 4 års ålder och uppåt med gastrit. *H. pylori*-eradikeringsgraden var följande: 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 användning av omeprazol hos 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 maximala plasmakoncentrationerna uppnås 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. Biotillgängligheten av en oral enkeldos av omeprazol är cirka 40 %. Biotillgängligheten ökar efter upprepad dosering en gång dagligen till cirka 60 %.

Distribution

Distributionsvolymen hos friska studiedeltagare är cirka 0,3 l/kg kroppsvikt. Omeprazol är bundet till plasmaproteiner till cirka 97 %.

Bioekvivalens mellan Losec kapslar och Losec MUPS enterotabletter, baserad både på AUC och maximal plasmakoncentration (C_{max}) för omeprazol, har påvisats med alla doser – 10 mg, 20 mg och 40 mg.

Metabolism

Omeprazol metaboliseras fullständigt via cytokrom P450-systemet (CYP). Huvuddelen av dess metabolism är beroende av polymorft CYP2C19, som orsakar formation av hydroxiomeprazol som är huvudmetaboliten i plasma. Den återstående delen av metabolismen är beroende av en annan specifik isoform, CYP3A4, som orsakar formation av omeprazolsulfon. Som en konsekvens av hög affinitet mellan omeprazol och CYP2C19 är kompetitiv hämning och metaboliska interaktioner med andra substrat för CYP2C19 möjliga. På grund av låg affinitet till CYP3A4 har omeprazol dock ingen nämnvärd hämmande effekt på metabolismen av andra CYP3A4-substrat. Omeprazol saknar dessutom hämmande effekt på de andra viktiga CYP-enzymerna.

Ungefär 3 % av den kaukasiska populationen och 15–20 % av asiatiska populationer saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Sannolikt katalyseras metabolismen av omeprazol hos dessa patienter i huvudsak av CYP3A4. Efter upprepad dosering av 20 mg omeprazol 1 gång dagligen var AUC i genomsnitt 5–10 gånger högre hos långsamma metaboliserare än hos patienter med ett fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Också den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen var 3–5 gånger högre. Resultaten påverkar inte doseringen av omeprazol.

Eliminering

Halveringstiden för elimination i plasma för omeprazol är vanligtvis kortare än 1 timme både efter en oral enkeldos och efter upprepade orala doser 1 gång dagligen. Omeprazol elimineras fullständigt från

plasma mellan doseringstillfällena, 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 resten i feces, framför allt via 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 minskning av förstapassagemetabolism och systemiskt clearance, vilket förmodligen orsakas av att omeprazol och/eller dess metaboliter (till exempel sulfonen) hämmar enzymet CYP2C19. Inga metaboliter har konstaterats påverka magsyrasekretionen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av omeprazol är försämrad hos patienter med nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en ökning av AUC. Inga tendenser till ackumulering av omeprazol vid dosering 1 gång dagligen har observerats.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för omeprazol, inklusive systemisk biotillgänglighet och eliminationshastighet, är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Metaboliseringshastigheten för omeprazol är något reducerad hos äldre patienter (i åldern 75–79 år).

Pediatrisk population

Vid behandling med rekommenderade doser till barn i åldern 1 år och äldre observerades motsvarande plasmakoncentrationer som de som sågs hos vuxna. Hos barn under 6 månaders ålder är clearance av omeprazol lågt på grund av bristande kapacitet att metabolisera omeprazol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln har observerats i studier av råttor som fick livslång behandling med omeprazol. Dessa effekter var ett resultat av långvarig hypergastrinemi som en reaktion på hämmad syraproduktion. Liknande resultat har fått också vid behandling med H₂-receptorantagonister, protonpumpshämmare och efter partiell fundektomi. Dessa effekter är följaktligen inte en direkt effekt av någon enskild aktiv substans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Glycerolmonostearat 40–55
Hydroxipropylcellulosa
Hypromellos
Magnesiumstearat
Metakrylsyra-etylakrylat-kopolymer (1:1) dispersion 30 %
Sockersfärer
Syntetiskt paraffin (NF)
Makrogol (polyetylen glykol 6000)
Polysorbat 80
Krospovidon
Natriumhydroxid (för pH-justering)

Natriumstearylfumarat
Talk
Trietylcitrat
Järnoxid E172
Titandioxid E171.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk: tätt skruvlock av polypropen och kapsel med torkmedel.
10 mg: 28, 30, 100 (2 x 50) tabletter.
20 mg: 28, 30, 56, 100 (2 x 50) tabletter.

Aluminiumblister:

10 mg: 14, 28, 56, 90 tabletter.
20 mg: 7, 14, 28, 56, 90 tabletter.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Losec MUPS 10 mg: 12832
Losec MUPS 20 mg: 12833

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 december 1997
Datum för den senaste förnyelsen: 28 februari 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.06.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats <http://www.fimea.fi/>.