

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Omeprazol SanoSwiss 20 mg enterokapseli, kova
Omeprazol SanoSwiss 40 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 20 mg tai 40 mg omepratsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

20 mg: läpinäkymätön, keltainen kapseli

40 mg: läpinäkymätön, sininen ja valkoinen kapseli

Kapselit sisältävät luonnonvalkoisia tai kermanvalkoisia pallomaisia mikrorakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Omeprazol SanoSwiss -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 hallinta
- oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito.

Lapsipotilaat

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 Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan neljässä viikossa.

Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy

H. pylori -negatiivisille potilaille tai kun *H. pylorin* häätöhoito ei ole mahdollista, suositeltu annos on Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan kahdeksassa viikossa.

Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy

Potilaiden, joiden hoitovaste on huono, mahaavan uusiutumisen ehkäisyyn suositellaan Omeprazol SanoSwiss 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.

- Omeprazol SanoSwiss 20 mg + klaritromysiini 500 mg + amoksisilliini 1 000 mg, joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Omeprazol SanoSwiss 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
- Omeprazol SanoSwiss 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* ensimmäisen hoitjakson jälkeen, hoito voidaan toistaa.

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoitoon suositellaan annosta Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 20 mg kerran päivässä.

Refluksiesofagiitin hoito

Suosittelu annos on Omeprazol SanoSwiss 20 mg kerran päivässä. Useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Jos täydellistä paranemista ei saada ensimmäisen hoitjakson aikana, jatketaan hoitoa vielä toiset neljä viikkoa. Potilaille, joilla on vaikea esofagiitti, suositellaan Omeprazol SanoSwiss 40 mg -annosta kerran päivässä, jolloin paraneminen saavutetaan yleensä kahdeksassa viikossa.

Parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen hallinta

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

Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito

Suosittelu annos on Omeprazol SanoSwiss 20 mg päivässä. 10 mg:n päiväannos saattaa olla riittävä, ja siksi yksilöllistä annoksen sovittamista tulisi harkita. Jos oireet eivät helpota annoksella Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwissia kerran päivässä. Potilaille, joilla on ollut vaikea sairaus ja joilla muu hoito ei ole antanut riittävää vastetta, on omepratsolilla saatu riittävä teho, ja yli 90 % potilaista on pystytty hoitamaan tehokkaasti 20 - 120 mg:n päiväannoksilla. Yli 80 mg:n Omeprazol SanoSwiss -päiväannos tulee jakaa kahteen antokertaan.

Pediatriset potilaat

Yli 1-vuotiaat ja \geq 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 kesto (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: Omeprazol SanoSwiss 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: Omeprazol SanoSwiss 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: Omeprazol SanoSwiss 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 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

Omeprazol SanoSwiss -enterokapseli suositellaan otettavaksi aamulla, ja se niellä kokonaisena riittävän nestemäärän kera (esim. puoli lasillista vettä) ennen ateriaa tai tyhjään mahaan. Kapseleita ei saa pureskella tai murskata.

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia, ja lapset, jotka voivat juoda tai niellä puolikiinteitä ruokaa
Potilas voi aukaista kapselin ja niellä sisällön sellaisenaan veden kera tai sekoittaa sen hieman happamaan nesteeseen, esimerkiksi hedelmämehuun tai omenasoseeseen. Potilasta tulee neuvoa ottamaan seos välittömästi (tai 30 minuutin kuluessa) ja sekoittamaan vielä juuri ennen juomista ja huuhtomaan lasi puolella lasillisella vettä koko lääkkeen saamiseksi.

Vaihtoehtoisesti potilas voi imeä kapselia ja niellä kapselin pelletit puolikkaan vesilasillisen kera. Enteropäällysteisiä pellettejä ei saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten selittämätöntä painonlaskua, toistuvaa pahoinvointia, nielemishäiriöitä, verioksenusta tai -ulostetta) ja jos kyseessä on mahahaavapotilas tai sitä epäillään, tulee maligniteetin mahdollisuus sulkea pois. Hoidon oireita lievittävä vaikutus saattaa viivyttää 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 seurantaa 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 lääkkeaineet, 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 B12vitamiinin 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 kliinisestä merkityksestä ei voi vetää varmoja. Varmuuden vuoksi tulee samanaikaista omepratsolin ja klopidogreelin käyttöä välttää.

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 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).

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), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, on raportoitu hyvin harvoin ja harvoin omepratsolihoiton yhteydessä.

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 altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava valmisteen Omeprazol SanoSwiss käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

Potilaat, joilla on pitkäaikaisia toistuvia mahavaivoja tai närästystä, tulee käydä lääkärissä säännöllisin välein. Erityisesti yli 55-vuotiaiden, jotka käyttävät päivittäin jotain ilman reseptiä saatavaa lääkettä mahavaivoihin tai närästykseen, tulee informoida tästä apteekkihenkilökuntaa tai lääkärää.

Potilaat tulee ohjata lääkärin vastaanotolle, jos:

- heillä on todettu aiemmin mahahaava tai heille on tehty mahasuolikanavan leikkaus
- he ovat saaneet jatkuvaa symptomaattista hoitoa mahavaivoihinsa tai närästykseen yli 4 viikon ajan
- heillä on keltatauti tai vakava maksasairaus
- he ovat yli 55-vuotiaita ja heillä on uusia tai hiljattain muuttuneita oireita.

Potilaiden ei tule käyttää omepratsolia ennaltaehkäisevänä hoitona.

Pediatriset potilaat

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 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia tubulointerstitiaalista nefriittä (TIN) on havaittu omepratsolia ottavilla potilailla, ja se saattaa ilmaantua milloin tahansa omepratsolihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Akuutti tubulointerstitiaalinen nefriitti voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi. Tubulointerstitiaalista nefriittä epäiltäessä omepratsolihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava välittömästi.

Sakkaroosi

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

Lääkevalmisteet, 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 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 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 omepratsoli 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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa klopidogreelillä (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 klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni keskimäärin 46 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihiutaleiden aggregaation enimmäismäärä väheni keskimäärin 16 %. Ristiriitaisia tietoja omepratsolin farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta merkittäviin sydän-verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä havainnointi- että kliinisistä tutkimuksista. Varotoimenpiteenä omepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

Muut vaikuttavat aineet

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

CYP2C19 kautta metaboloituvat lääkkeet

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

Silostatsoli

Kun omepratsolia annettiin 40 mg annoksella terveille vapaaehtoisille crossover-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 omepratsolihoitoon aloittamisesta. Jos fenytoiiniannosta pienennetään, 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 plasmassa. 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 estäjiä. 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-indusioijat

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 retrospektiivisen 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 koneiden käyttökykyyn

On epätodennäköistä, että omepratsoli vaikuttaisi autolla ajoon tai koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksia kuten huimausta ja näköhäiriöitä voi 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 omepratsolihoidon 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 arviointiin).

Elinjärjestelmä ja esiintymistiheys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Harvinainen:	Leukopenia, trombosytopenia
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Harvinainen:	Yliherkkyysoireet esim. kuume, angioedeema, anafylaktinen reaktio/sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Harvinainen:	Hyponatremia
Tuntematon:	Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), vakava hypomagnesemia saattaa johtaa hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
<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, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
Harvinainen:	Suun kuivuminen stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektiot

Tuntematon:	Mikroskooppinen koliitti
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinainen:	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen:	Hepatiitti, johon voi liittyä keltatauti
Hyvin harvinainen:	Maksan vajatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
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).
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen	Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)
Harvinainen:	Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinainen:	Lihasseikkous
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Harvinainen:	Tubulointerstiaalinen nefriitti (joka voi mahdollisesti edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Hyvin harvinainen:	Gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Melko harvinainen:	Huonovointisuus, perifeerinen ödeema
Harvinainen:	Lisääntynyt hikoilu

Lapset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon 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

FI-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, vapinaa, 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: Liikahappoisuuden hoito, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC01

Vaikutusmekanismi

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

Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H^+K^+ -ATPasi-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 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen. Pohjukaissuolihaavapotilailla pentagastrinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityksen 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 annoksesta 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 omepratsolihoiton aikana.

Vaikutus H. pyloriin

H. pylori liittyy happotauteihin, mukaan lukien pohjukais-suoli- 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 gastriitin syntyyn, mikä puolestaan lisää mahasyövän kehittymisen riskiä.

*H. pylori*n häätö 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 sekä sairaalahoitossa olevilla potilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaan tulehdukseen.

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.

Omepratsolin pitkäaikaisen käytön yhteydessä joillakin potilailla (sekä lapsilla että aikuisilla) on todettu ECL-solujen lisääntymistä, joka saattaa liittyä seerumin gastrinipitoisuuden 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 refluksioireita. Tutkimuksessa, jossa käytettiin yksinkertaista sokkometelmää 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-/regurgitaatio-kohtausten tiheys väheni 50 % kahdeksan hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

*H. pylori*n 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 häätöhoitossa 4-vuotiailla ja sitä vanhemmilla

gastrititaa sairastavilla lapsilla: *H. pylori* hädön aste oli seuraava: 74,2 % (23/31 potilasta) omepratsoli-, amoksisilliini- ja klaritromysiinihoidolla vs. 9,4 % (3/32 potilasta) amoksisilliini- ja klaritromysiinihoidolla. Dyspepsiaoireisiin kohdistuvasta kliinisestä hyödystä ei ollut kuitenkaan näyttöä. Tämä tutkimus ei tarjoa tietoja omepratsolin käytöstä alle 4-vuotiailla lapsilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Omepratsoli ja omepratsolimagnesium 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 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 polymorfisissa 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 valkoisesta 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 kumulotumisesta ole havaittavissa, kun omepratsolia otetaan kerran vuorokaudessa. Lähes 80 % omepratsolin oraalista 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 esomepratsoli ja/tai sen metaboliitit (esim. sulfoni) estävät CYP2C19-entsyymiä. Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta haponeritykseen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla omepratsolin metabolia on heikentynyt, mistä johtuen AUC-pinta-ala lisääntyy. Mitään viitteitä omepratsolin kumuloitumisesta suun kautta otetun kerran päivässä -annon 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 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 reaktionä 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:

Sokeripallot (sakkaroosi, maissitärkkelys, vesi)
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeridispersio (1:1)
Hypromelloosi
Talkki
Mannitoli
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)
Polysorbaatti 80
Dinatriumfosfaatti
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori (20 mg):

Gelatiini
Vesi

Titaanidioksidi (E171)
Kinoliinikeltainen (E104)

Kapselin kuori (40 mg):

Gelatiini
Vesi
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Kapselipurkki: 3 vuotta.
Läpipainopakkaus: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Kapselipurkki: Säilytä alle 30 °C. Pidä kapselipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA-ALU-PVC/ALU-läpipainopakkaukset: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 tai 500 kapselia.
HDPE-kapselipurkit PP-korkeilla (jossa piidioksidigeeliä kuivausaineena): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100 tai 500 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Lvivo 25-701
LT-09320 Vilna
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 27766
40 mg: 27767

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.1.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.5.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Omeprazol SanoSwiss 20 mg enterokapsel, hård
Omeprazol SanoSwiss 40 mg enterokapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 20 mg eller 40 mg omeprazol.

Hjälpämne med känd effekt: sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård

20 mg: opak gul kapsel
40 mg: opak blå och vit kapsel

Kapslarna innehåller benvita till kräm vita runda mikrogranulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Omeprazol SanoSwiss hårda enterokapslar används 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 av patienter med läkt refluxesofagit
- Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Användning hos barn

Barn över 1 års ålder och ≥ 10 kg

- Behandling av refluxesofagit

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

Barn och ungdomar över 4 års ålder

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Behandling av duodenalsår

Rekommenderad dos för patienter med ett aktivt duodenalsår är Omeprazol SanoSwiss 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom två veckor. Om man inte konstaterat sårhäkning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare två veckor. Hos patienter med svårhäkt duodenalsår rekommenderas Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat sårhäkning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor. Hos patienter med svårhäkt ventrikelsår rekommenderas Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 20 mg 1 gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till Omeprazol SanoSwiss 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.

- Omeprazol SanoSwiss 20 mg + klaritromycin 500 mg + amoxicillin 1000 mg, tas tillsammans 2 gånger dagligen under 1 vecka, eller
- Omeprazol SanoSwiss 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
- Omeprazol SanoSwiss 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 mag- och duodenalsår, är den rekommenderade dosen Omeprazol SanoSwiss 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat sårhäkning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor.

Förebyggande mot NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter

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

Behandling av refluxesofagit

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

Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit

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

Behandling av symptomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Vanlig dos är Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 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 Omeprazol SanoSwiss 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 symtomkontroll 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, behandlingstid (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: Omeprazol SanoSwiss 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: Omeprazol SanoSwiss 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: Omeprazol SanoSwiss 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg tas tillsammans två gånger dagligen under en vecka.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Administreringssätt

Det rekommenderas att Omeprazol SanoSwiss - kapslarna tas på morgonen och sväljs hela med ett halvt glas vatten. Kapslarna kan tas före en måltid eller på fastande mage. Kapslarna får inte tuggas eller krossas.

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

Patienterna kan öppna kapseln och svälja ner innehållet med ½ glas vatten, alternativt först blanda ut innehållet i en något sur vätska, till exempel fruktjuice eller äpplepos, eller i icke kolsyrat vatten. Patienterna bör informeras om att blandningen ska intas omedelbart (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 viktnedgång, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melaena) samtidigt som ett misstänkt eller påvisat magsår, ska malignitet uteslutas eftersom behandling kan dölja symtom och fördröja diagnosen.

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

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

Omeprazol är en hämmare av enzymet CYP2C19. När behandling med omeprazol påbörjas eller avslutas bör risken för interaktion med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion mellan klopidogrel 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 klopidogrel undvikas.

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom omeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi 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 patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolis (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (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 behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut omeprazol. 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.

Patienter med långvariga återkommande symtom på dyspepsi eller halsbränna ska besöka sin läkare med jämna mellanrum. Speciellt patienter över 55 år som dagligen tar något receptfritt läkemedel mot dyspepsi eller halsbränna bör informera apotekspersonal eller läkare.

Patienter bör uppmanas att tala med en läkare om:

- de har haft tidigare ventrikelsår eller gastrointestinalkirurgi.
- de använt kontinuerlig symtombehandling för dyspepsi eller halsbränna i 4 veckor eller längre.
- de har gulsot eller svår leversjukdom.
- de är äldre än 55 år med nya eller nyligen förändrade symtom.

Patienter ska inte ta omeprazol som förebyggande medicinering.

Pediatrisk population

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*, och hos patienter inlagda på sjukhus möjligen även *Clostridium difficile* (se avsnitt 5.1).

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

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.

Sackaros

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av omeprazol på andra aktiva substansers farmakokinetik

Aktiva substanser med pH-beroende absorption

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

Nelfinavir, atazanavir

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

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

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

Digoxin

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

Klopidogrel

Resultat från studier på friska frivilliga har visat farmakokinetisk(PK)/farmakodynamisk (PD) interaktion mellan klopidogrel (300 mg startdos/75 mg daglig underhållsdos) och omeprazol (80 mg dagligen peroralt). Detta resulterade i reducerad exponering av den aktiva metaboliten klopidogrel på i medeltal 46 % och en maximal hämning av (ADP-inducerad) aggregation av blodplättar på i medeltal 16 %. Motstridiga data gällande den kliniska betydelsen av en PK/PD-interaktion på omeprazol vad gäller större kardiovaskulära effekter har rapporterats från både observationsstudier och kliniska studier. För säkerhets skull bör samtidig användning av omeprazol och klopidogrel undvikas(se avsnitt 4.4).

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 antagonister, cilostazol, diazepam och fenytoin.

Cilostazol

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

Fenytoin

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

Okänd mekanism

Sakvinavir

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

Takrolimus

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

Metotrexat

När metotrexat ges tillsammans med en protonpumpshämmare har det rapporterats att koncentrationen av metotrexat ökat hos vissa patienter. Vid högdos behandling med metotrexat bör tillfällig utsättning av omeprazol 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 omeprazolexponeringen. Eftersom höga doser av omeprazol har tolererats väl behöver vanligen ingen justering av dosen omeprazol göras. Dosjustering bör dock övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och om långtidsbehandling krävs.

Inducerare av CYP2C19 och/eller CYP3A4

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Summering 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 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, pancytopen
<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), svår hypomagnesemi kan resultera i hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
<i>Psykiska störningar</i>	
Mindre vanliga:	Sömnbesvär
Sällsynta:	Agitation, förvirring, depression
Mycket sällsynta:	Aggression, hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, parestesier, dåsighet
Sällsynta:	Smakförändringar
<i>Ögon</i>	
Sällsynta:	Dimsyn
<i>Öron och balansorgan</i>	
Mindre vanliga:	Vertigo
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	
Sällsynta	Bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga:	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkningar, funduskörtelpolyper (godartade)
Sällsynta:	Muntorrhet, stomatit, gastrointestinal candida
Okänt	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, 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).
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Mindre vanliga:	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
Sällsynta:	Artralgi, myalgi
Mycket sällsynta:	Muskeltrötthet
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Sällsynta:	Tubulointerstitie ll nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
Mycket sällsynta:	Gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	

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 syrerelaterade sjukdomar. Det finns begränsad långtidsdata avseende säkerhet från 46 barn som erhöll underhållsbehandling med omeprazol under en klinisk studie för svår erosiv esofagit i upp till 749 dagar. Biverkningsprofilen var generellt densamma som för vuxna under såväl korttids- som långtidsbehandling. Det finns inga långtidsdata gällande effekterna av omeprazolbehandling på 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. 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, magmärtor, diarré och huvudvärk har rapporterats. Även apati, depression och förvirring har beskrivits i enstaka fall.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: : Medel vid syrerelaterade symptom, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC01

Verkningsmekanism

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

Omeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H⁺K⁺-ATPas – syrapumpen. Effekten av det sista steget i syrasekretionsprocessen är dosberoende och ger

mycket effektiv hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion, oberoende av stimuleringsstyp.

Farmakodynamiska effekter

Alla påvisade farmakodynamiska effekter härrör från omeprazols effekt på syrasekretionen.

Effekt på magsyrasekretionen

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

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

Som en konsekvens av minskad syrasekretion och lägre intragastrisk surhetsgrad, reducerar/normaliserar omeprazol syraexponeringen av esofagus hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom. Denna effekt är dosberoende. Hämmningen av syrasekretionen är korrelerad till ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC), och inte till den aktuella plasmakoncentrationen av omeprazol.

Ingen takyfyaxi har påvisats under behandling med omeprazol.

Effekt på H. Pylori

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

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

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

Andra effekter relaterade till syrahämningen

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

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

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor

före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

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

Pediatrik population

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

*Eradikering av *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* eradikerings grad: 74,2 % (23/31 patienter) med omeprazol + amoxicillin + klaritromycin jämfört med 9,4 % (3/32 patienter) med amoxicillin + klaritromycin. Däremot kunde ingen klinisk nytta gällande dyspeptiska symtom visas. Denna studie ger ingen information gällande barn yngre än 4 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Ungefär 3 % av den kaukasiska populationen och 15 - 20% av asiatiska populationer saknar enzymet CYP2C19 och kallas långsamma metaboliserare. Sannolikt katalyseras metabolismen av omeprazol för dessa patienter i huvudsak av CYP3A4. Efter upprepad dosering 1 gång dagligen

av 20 mg omeprazol, var medelvärdet av AUC 5 - 10 gånger högre hos långsamma metaboliserare jämfört med patienter som har enzymet CYP2C19 (snabba metaboliserare). Medelvärdet var också 3-5 gånger högre vid plasmakoncentrationens toppar. Resultaten påverkar inte doseringen av omeprazol.

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

sockersfärer (sackaros, majsstärkelse, vatten)
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion
Hypromellos
Talk
Mannitol
makrogol 6000
titandioxid (E171)
polysorbat 80
dinatriumfosfat
natriumlaurylsulfat

Kapselskal (20 mg):

gelatin
vatten
titandioxid (E171)
kinolingul (E104)

Kapselskal (40 mg):

Gelatin
Vatten
titandioxid (E171)
indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Kapselburk: 3 år
Blisterförpackning: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Kapselburk: Förvaras vid högst 30°C. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.
Blisterförpackning: Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-ALU-PVC/ALU blister: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 och 500 kapslar.
HDPE kapselburk med PP-lock (innehållande kiselgel som torkmedel): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100 och 500 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SanoSwiss UAB
Lvivo 25-701
LT-09320 Vilna
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 27766
40 mg: 27767

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.1.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 30.5.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.06.2024