

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losec 20 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 enterotabletti sisältää 20,6 mg omepratsolimagnesiumia vastaten 20 mg:aa omepratsolia.

Apuaineet, jonka vaikutus tunnetaan: Sakkarosi ja natrium.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Vaaleanpunainen, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa kaiverrus toisella puolella ja merkintä 20 mg toisella puolella. Tabletti sisältää enteropäällysteisiä mikrorakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Refluksioireiden (esim. närästys, happaman mahanesteen takaisinvirtaus ruokatorveen) lyhytaikainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on Losec 20 mg kerran päivässä. Itsehoidossa lyhytaikaiseen, korkeintaan kaksi viikkoa kestäväseen hoitoon.

Tabletteja saattaa olla tarpeen ottaa 2–3 peräkkäisenä päivänä, ennen kuin oireet alkavat helpottaa. Suurimmalla osalla potilaista oireet helpottavat kokonaan 7 päivän kuluessa. Hoito tulee lopettaa, kun oireet ovat hävinneet kokonaan.

Pediatriset potilaat

Losec 20 mg -enterotabletti -valmiste on tarkoitettu itsehoidossa ainoastaan yli 18-vuotiaille.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on maksan vajaatoiminta, tulee hänen keskustella lääkärin kanssa ennen omepratsolin käyttöä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Losec-enterotabletti suositellaan otettavaksi aamulla, ja se tulee niellä kokonaisena nesteen kera (puoli lasillista vettä). Tablettia ei saa pureskella eikä murskata.

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia

Tabletti voidaan halkaista ja sekoittaa lusikalliseen hiilihapotonta vettä. Jos halutaan, joukkoon voidaan sekoittaa hieman hedelmämehua tai omenasosetta. Sekoitetaan, kunnes tabletti on hajonnut (liuos ei ole kirkas). Seos juodaan heti tai viimeistään 30 minuutin sisällä. Sekoitetaan aina juuri ennen juomista. Lasi huuhdellaan nesteellä, joka juodaan. Näin varmistetaan, että tabletti on saatu kokonaan. Enterotabletin sisältämät yksittäiset enteropäälysteiset mikrorakeet sisältävät lääkkeen ja tästä syystä rakeita ei saa pureskella tai murskata. ÄLÄ sekoita lääkettä maitoon tai hiilihapolliseen veteen. Jos vaiva ei ole hävinnyt tai jos se on vaikeutunut 2 viikon hoidon jälkeen, on syytä käydä lääkärin vastaanotolla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoidulle bentsimidatsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Omepratsolia, kuten muitakaan protonipumpun estäjiä ei tule antaa yhdessä nelfinaviirin kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita, (kuten selittämätöntä painonlaskua, toistuvaapahoinvointia, nielemishäiriötä, verioksesta tai -ulostetta), ja jos kyseessä mahahaavapotilas tai sitä epäillään, tulee maligniteetin mahdollisuus pois sulkea. Hoidon oireita lievittävä vaikutus saattaa viivyttää oikean diagnoosin tekemistä.

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 Losec-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

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

Jotta asianmukainen hoito (esim. helikobakteerieradikaatiohoito) ei viivästyisi, on mahahaavan mahdollisuus otettava huomioon.

Omepratsoli on CYP2C19:n estäjä. Kun omepratsoli-hoitoa aloitetaan tai lopetetaan, yhteisvaikutusten mahdollisuus CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa tulee ottaa huomioon. Yhteisvaikutus on havaittu klopidoogreelin ja omepratsolin välillä (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliinisestä merkityksestä ei voi vetää varmoja johtopäätöksiä. Varmuuden vuoksi tulee samanaikaista omepratsolin ja klopidoogreelin käyttöä välttää.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää 19-20 mg sakkaroosia per enterotabletti. Tämän vuoksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1). 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 apteekkikihenkilökuntaa tai lääkäriä. Potilaat tulee ohjata lääkärin vastaanotolle, jos:

- heillä on todettu aiemmin mahahaava tai heille on tehty maha-suoli-kanavan 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.

Vaikutukset laboratorikokeisiin

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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 omepratsoli-hoidon 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 %. Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsolia 20 mg kerran päivässä annosta.

Digoksiini

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

Klopidogreeli

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) verihitaleiden aggregaation enimmäismäärä väheni keskimäärin 16 %. Ristiriitaisia tietoja omepratsolin farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta merkittäviin sydän-verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä havainnointi- että kliinisistä tutkimuksista. Varoimenpiteenä omepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

Käytettäessä metotreksaattia yhdessä protonipumpun estäjien kanssa metotreksaattipitoisuudet suurenevät joillakin potilailla. Suuria metotreksaattiannoksia käytettäessä saattaa olla tarpeen harkita omepratsolihoitoa keskeyttämistä.

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

Silostatsoli

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

Fenytoiini

Fenytoiinia käyttävien potilaiden plasmapitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa kahden viikon ajan omepratsolihoitoa aloittamisesta. Jos fenytoiini-annosta pienennetään, seuranta ja annoksen uudelleenarviointi tulisi tehdä omepratsolihoitoa 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. Takrolimuuspitoisuuksien ja munuaistoiminnan (kreatiinipuhdistuma) lisääntynyt seuranta on tarpeen ja takrolimuusin annosta tulee tarvittaessa tarkistaa.

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 vorikonatsoli-hoito johti omepratsolialtistuksen suurenemiseen yli kaksinkertaiseksi. Korkeat omepratsoli-annokset ovat olleet hyvin siedettyjä ja tilapäisen käytön aikana omepratsoli-annoksen sovittamista ei yleensä vaadita. Annoksen sovittamista tulisi kuitenkin harkita vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja jos kyseessä on pitkäaikainen hoito.

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-induktorit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kolmen retrospektiivisen epidemiologisen tutkimuksen tulokset (yli 1 000 altistuksen tulokset) osoittavat, että omepratsolilla ei ole haitallisia vaikutuksia raskauteen eikä sikiön tai vastasyntyneen lapsen terveyteen. Omepratsolia voi käyttää raskauden aikana lääkärin arvioitua hoidon riskit ja hyödyt.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Losec-valmisteella ei ole todennäköisesti vaikutusta ajokykyyn ja 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

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

Alla esitettyjä haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneen omepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä omepratsolin markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole todettu riippuvan annoksesta. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaan hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä ja esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	
Harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia,
Hyvin harvinainen	agranulosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet, kuten kuume, angioödeema, anafylaktinen reaktio/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Harvinainen	Hyponatremia
Hyvin harvinainen	Hypomagnesemia. Vakava hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokaleemiaa.

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	Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksente lu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
Harvinainen	Suun kuivuminen, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni- infektiot, mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Maksan entsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen	Hepatiitti, johon toisinaan on liittynyt keltatauti
Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinainen	Hiustenlähtö, valoyliherkkyys,
Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Tuntematon	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinainen	Lihasteikkous
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 edeema
Harvinainen	Lisääntynyt hikoilu

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

Oireet, jotka on yhdistetty omepratsolin yliannostukseen, ovat olleet ohimeneviä eikä vakavia omepratsolista johtuvia seurauksia ole raportoitu. Jos yliannostuksesta aiheutuu klinisiä myrkytysoireita, suositellaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

Eliminaationopeus (ensimmäisen asteen kinetiikka) pysyi muuttumattomana, vaikka annosta nostettiin, eikä mitään erityishoitoa tarvittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: protonipumpun estäjät; ATC-koodi: A02BC01

Vaikutusmekanismi

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

Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien 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 erityksen vaikuttavista mekanismeista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaikki todetut farmakodynaamiset ilmiöt perustuvat omepratsolin kykyyn vaikuttaa hapon eritykseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

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 pentagastrinestimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityks vähenee 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 tietyinä hetkenä.

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoitoon aikana.

Hapon erityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee hapon erityksen 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.

Haponestoon liittyvät muut vaikutukset

Raporttien mukaan pitkäaikaishoidon aikana rauhaspolyyppien esiintyvyys hieman lisääntyy. Näiden muutosten katsotaan johtuvan voimakkaan hapon erityksen 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.

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

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 noin 60 %:iin.

Jakautuminen

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

Losec-kapseleiden, Losec MUPS ja Losec -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 tietystä polymorfisessa muodossa esiintyvistä CYP2C19:sta, jonka vaikutuksesta syntyy hydroksiomepratsoli, omepratsolin päämetaboliitti plasmassa. Loppuosan metabolia on riippuvainen toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:sta, jonka vaikutuksesta syntyy omepratsolisulfony. 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 oraalista annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loput ulosteeseen ja ovat pääasiassa peräisin sapen eritteestä.

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla omepratsolin metabolia on heikentynyt, mistä johtuen AUC-pinta-ala 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 potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin enteropäälysteiset mikrorakeet:

mikrokiteinen selluloosa,
glyseryylimonostearaatti,
hydroksipropyyliselluloosa,
hypromelloosi,
magnesiumstearaatti,
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1),
sokeripallot (sakkaroosi, maissitärkkelys),
polysorbaatti,
krospovidoni,
natriumstearyylifumaraatti,
talkki,
trietyylisitraatti,
natriumhydroksidi,

Tabletin päällyste:

hypromelloosi,
synteettinen parafiini,
makrogoli,
punaruskea rautaoksidi (E 172),
titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus, joka koostuu alumiini-polyamidi/PVC levystä.

Pakkauskoot 7 ja 14 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27596

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.2.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.1.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losec 20 mg enterotablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 enterotablett innehåller 20,6 mg omeprazolmagnesium motsvarande 20 mg omeprazol.

Hjälpämnen med känd effekt: Sackaros och natrium.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Rosa, avlång, dubbelkonvex, filmdragerad tablett med gravering på ena sidan och märkningen "20 mg" på den andra sidan. Tabletten innehåller enterodragerade mikrodragéer.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kortvarig behandling av refluxsymptom (t.ex. halsbränna, återflöde av sur magsaft i matstrupen).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är Losec 20 mg en gång dagligen. Endast för korttidsbehandling i upp till två veckor utan läkarens ordination.

Det kan vara nödvändigt att ta tabletterna i 2-3 dagar i rad för att uppnå symtomlindring.

Hos de flesta patienter lindras symtomen helt inom 7 dagar. Behandlingen ska avbrytas när symtomen har försvunnit helt.

Pediatrisk population

Losec 20 mg enterotabletter är avsett för egenvård endast hos patienter över 18 år.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med nedsatt leverfunktion ska rådgöra med sin läkare innan de använder omeprazol (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter (över 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder som ska iakttas före hantering eller administrering av läkemedlet

Losec enterotablett rekommenderas att tas på morgonen och ska sväljas hel med vätska (ett halvt glas vatten). Tabletten får inte tuggas eller krossas.

Patienter med sväljningssvårigheter

Tabletten kan delas och blandas med en sked vatten utan kolsyra. Om så önskas kan lite fruktjuice eller äppelmos blandas i. Rör om tills tabletten har lösts upp (lösningen är inte klar). Blandningen dricks omedelbart eller senast inom 30 minuter. Blandningen rörs alltid om precis innan den dricks. Glaset sköljs med den vätska som ska drickas. Detta säkerställer att tabletten erhålls helt och hållet. Enterotabletter innehåller enterodragerade granulatkorner som innehåller den aktiva substansen. De enterodragerade granulatkornerna får inte tuggas eller krossas. Blanda INTE läkemedlet med mjölk eller kolsyrat vatten.

Om symptom inte har försvunnit eller om de har blivit svårare efter 2 veckors behandling bör patienten uppsöka läkare.

4.3 Kontraindikationer

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

Liksom andra protonpumpshämmare, ska omeprazol inte användas tillsammans med nelfinavir.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare utlöser mycket sällan SCLE. Om lesioner uppträder, särskilt på solexponerade hudområden, och ledvärk också förekommer, ska patienten snabbt söka läkarvård och vårdpersonalen ska överväga att avbryta Losec. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Användning av protonpumpshämmare i kombination med atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om kombinationen atazanavir/protonpumpshämmare anses oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusbelastning) och ökning av dosen atazanavir till 400 mg i kombination med ritonavir 100 mg. Dosen omeprazol 20 mg bör inte överskridas.

För att inte fördröja lämplig behandling (t.ex. eradikering av *Helicobacter pylori*) bör möjligheten till magsår övervägas.

Omeprazol är en hämmare av CYP2C19. När behandling med omeprazol påbörjas eller avbryts ska möjligheten till interaktioner med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion har observerats mellan klopidogrel och omeprazol (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av omeprazol och klopidogrel undvikas.

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

Detta läkemedel innehåller 19-20 mg sackaros per enterotablett. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Användning av protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner såsom *Salmonella* eller *Campylobacter* (se avsnitt 5.1). Patienter med långvarigt återkommande magbesvär eller halsbränna bör träffa en läkare med jämna mellanrum. Särskilt personer över 55 år som dagligen tar något receptfritt läkemedel mot magbesvär eller halsbränna bör informera sin apotekare eller läkare. Patienterna bör hänvisas till en läkare om:

- De har en historia av magsår eller har genomgått gastrointestinal kirurgi,
- De har fått kontinuerlig symtomatisk behandling för magbesvär eller halsbränna i mer än fyra veckor,
- De har gulsot eller allvarlig leversjukdom,
- De är över 55 år och har nya eller nyligen förändrade symtom.

Patienterna ska inte använda omeprazol som förebyggande behandling.

Effekter på laboratorietester

Förhöjda nivåer av kromogranin A (CgA) kan störa studier för att undersöka neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska Losec-behandlingen avbrytas tillfälligt minst fem dagar före CgA-mätning (se avsnitt 5.1). Om CgA- och gastrinnivåerna inte har återgått till referensområdet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter utsättning av protonpumpshämmare.

Nedsatt njurfunktion

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av omeprazol på farmakokinetiken hos andra aktiva substanser

Läkemedel med pH-beroende absorption

En minskning av syrahalten i maginnehållet under omeprazolbehandling kan öka eller minska absorptionen av aktiva substanser vars absorption är beroende av magens pH.

Nelfinavir, atazanavir

Plasmakoncentrationerna av nelfinavir och atazanavir minskar vid samtidig administrering med omeprazol. Samtidig administrering av omeprazol med nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg dagligen) minskade den genomsnittliga exponeringen av nelfinavir med cirka 40 % och den genomsnittliga exponeringen av den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med cirka 75-90 %. Interaktionen kan också bero på hämning av CYP2C19. Samtidig administrering av omeprazol och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). När omeprazol (40 mg en gång dagligen) administrerades tillsammans med kombinationen atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg hos friska frivilliga minskade atazanavirexponeringen med cirka 75 %. En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompensterade inte för effekten av omeprazol på atazanavirkoncentrationerna. När omeprazol (20 mg dagligen) administrerades tillsammans med kombinationen atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg hos friska frivilliga, reducerades atazanavirexponeringen med cirka 30 % jämfört med kombinationen atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen utan omeprazol 20 mg en gång dagligen.

Digoxin

När omeprazol (20 mg en gång dagligen) och digoxin administrerades samtidigt till friska frivilliga, ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 %. Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet bör dock iaktas när omeprazol administreras i höga doser till äldre patienter. I sådana fall bör monitoreringen av digoxinkoncentrationerna förstärkas.

Klopidogrel

I studier på friska frivilliga har farmakokinetiska/farmakodynamiska interaktioner observerats mellan klopidogrel (300 mg startdos följt av 75 mg/dag) och omeprazol (80 mg/dag oralt), vilket resulterade i en genomsnittlig 46 % minskning av exponeringen för klopidogrels aktiva metabolit och en genomsnittlig 16 % minskning av den maximala hämningen av trombocyttaggregation (inducerad av ADP). Motstridiga uppgifter om de kliniska implikationerna av farmakokinetiska/farmakodynamiska interaktioner av omeprazol med avseende på större kardiovaskulära händelser har rapporterats från både observationsstudier och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av omeprazol och klopidogrel undvikas (se avsnitt 4.4).

När metotrexat används i kombination med protonpumpshämmare ökar metotrexatnivåerna hos vissa patienter. Avbrytande av omeprazolbehandling kan behöva övervägas när höga doser metotrexat används.

Andra aktiva substanser

Absorptionen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol och itraconazol minskas avsevärt och därmed kan deras kliniska effekt försämrats. Samtidig användning av posakonazol och erlotinib med omeprazol bör undvikas.

Läkemedel som metaboliseras via CYP2C19

Omeprazol är en måttlig hämmare av CYP2C19. CYP2C19 är det huvudsakliga enzymet som metaboliserar omeprazol. När omeprazol administreras tillsammans med andra läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 kan därför metaboliseringen av dessa läkemedel minska och den systemiska exponeringen öka. Sådana läkemedel inkluderar R-warfarin och andra vitamin K-antagonister, cilostazol, diazepam och fenytoin.

Cilostazol

När omeprazol gavs i en dos på 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. Om fenytoindosen minskas ska övervakning och omprövning av dosen utföras efter att omeprazolbehandlingen har avbrutits.

Okänd mekanism

Sakvinavir

När omeprazol administrerades tillsammans med kombinationen sakvinavir/ritonavir ökade plasmakoncentrationerna av sakvinavir med cirka 70 %, även om de tolererades väl av hiv-patienterna.

Takrolimus

Samtidig administrering av omeprazol och takrolimus har rapporterats öka plasmakoncentrationerna av takrolimus. En förstärkt monitorering av takrolimuskoncentrationen samt renal funktion (kreatininclearance) bör utföras, och doseringen av takrolimus bör justeras vid behov.

Effekt av andra aktiva substanser på farmakokinetiken för omeprazol

CYP2C19- och/eller CYP3A4-hämmare

Omeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Aktiva substanser som är kända för att hämma CYP2C19 eller CYP3A4 (t.ex. klaritromycin och vorikonazol) kan resultera i ökade

serumkoncentrationer av omeprazol genom att minska hastigheten med vilken omeprazol metaboliseras. . Samtidig behandling med vorikonazol resulterade i mer än en fördubbling av omeprazolexponeringen. Höga doser av omeprazol har tolererats väl och vid tillfällig användning krävs vanligen ingen dosjustering av omeprazol. Dosjustering bör dock övervägas hos patienter med svår leversvikt och vid långtidsbehandling.

CYP2C19- och/eller CYP3A4-inducerare

Aktiva substanser som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (t.ex. rifampicin och johannesört) kan leda till minskade serumkoncentrationer av omeprazol genom att öka hastigheten med vilken omeprazol metaboliseras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Resultaten av tre retrospektiva epidemiologiska studier (mer än 1 000 exponeringar) visar att omeprazol inte har några negativa effekter på graviditet eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa. Omeprazol kan användas under graviditet efter att en läkare har bedömt riskerna och fördelarna med behandlingen.

Amning

Omeprazol utsöndras i bröstmjölk, men vid terapeutiska doser är det osannolikt att det har en effekt på barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Losec påverkar sannolikt inte förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Biverkningar som yrsel och synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienten ska inte köra bil eller använda maskiner om sådana biverkningar uppstår.

4.8 Biverkningar

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

De biverkningar som anges nedan har rapporterats eller misstänkts i kliniska prövningar med omeprazol och sedan lanseringen av omeprazol. Ingen av dem har visat sig vara dosberoende. Biverkningar har klassificerats efter incidens 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem/frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	
Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem, anafylaktisk reaktion/chock.
Metabolism och nutrition	
Sällsynta	Hyponatremi
Mycket sällsynta	Hypomagnesemi. Allvarlig hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi. Hypokalemi är också möjligt i samband med hypomagnesemi.
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	Sömlöshet

Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	
Vålna	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, parestesi, sömnhghet
Sällsynta	Smakstörningar
Ögon	
Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga:	Svindel (vertigo)
Andningsorgan, bröstorg och medias tinum	
Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	
Vanliga	Magsmärt, förstoppning, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, funduskörtelpolyper (godartade).
Sällsynta	Muntorrhet, stomatit, gastrointestinala jästinfektioner, mikroskopisk kolit.
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzymnivåer
Sällsynta	Hepatit ibland i samband med gulsot.
Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos patienter med allvarlig leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Dermatit, klåda, utslag, urtikaria
Sällsynta	Håravfall, ljuskänslighet,
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	
Sällsynta	Ledsmärt, muskelsmärt
Mycket sällsynta	Muskelsvagh
Njurar och urinvägar	
Sällsynta	Tubulointerstitie ll nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre ringsstället	
Mindre vanliga:	Sjukdomskänsla, perifert ödem
Sällsynta	Ökad svettning

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 via:

www-webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns få rapporter om överdoser av 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). Symtom på överdosering av omeprazol har rapporterats som illamående, kräkningar, yrsel, buksmärtor, diarré och huvudvärk, med enstaka fall av apati, depression och förvirring.

Symtom i samband med omeprazolöverdosering har varit övergående och inga allvarliga omeprazolrelaterade konsekvenser har rapporterats. Om kliniska tecken på förgiftning uppstår vid överdosering rekommenderas symtomatisk och understödande behandling. Eliminationshastigheten (första gradens kinetik) förblev oförändrad även när dosen ökades och ingen specifik behandling krävdes.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 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 sin aktiva form i den mycket sura miljön i parietalcellernas sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H^+ , K^+ -ATPase, protonpumpen. Effekten av det sista steget i syrasekretionsprocessen är dosberoende och ger mycket effektiv hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion, oberoende av stimuleringstyp.

Farmakodynamisk effekt

Alla observerade farmakodynamiska fenomen bygger på omeprazols förmåga att påverka syrautsöndringen.

Klinisk effekt och säkerhet

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. Hos patienter med duodenalsår som fick en oral dos av 20 mg omeprazol var det intragastriska pH-värdet 3 i genomsnitt 17 timmar under den 24 timmar långa behandlingsperioden.

Som en konsekvens av minskad syrasekretion och lägre intragastrisk surhetsgrad, reducerar/normaliserar omeprazol syraexponeringen av esofagus hos patienter med gastroesofageal

refluxsjukdom. Denna effekt är dosberoende.

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

Tachyfylaxi har inte observerats under behandling med omeprazol.

När syrautsöndringshämmare används ökar serumgastrinkoncentrationen till följd av minskad syrautsöndring. CgA ökar också till följd av minskad magsyra. Ökade CgA-nivåer kan störa utredningen av neuroendokrina tumörer.

De tillgängliga publicerade bevisen tyder på att protonpumpshämmare (PPI) bör avbrytas minst fem dagar och upp till två veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan ha ökat felaktigt efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Andra effekter relaterade till syrablockerande

Det har rapporterats att förekomsten av körtelpolyper ökar något under långtidsbehandling. Dessa förändringar tros bero på de fysiologiska konsekvenserna av en stark syrehämning. Förändringarna har varit godartade och reversibla.

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

Liksom alla läkemedel som minskar magsyrasekretionen kan omeprazol försämra absorptionen av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) på grund av hypoklorhydri eller aklorhydri. Detta bör beaktas hos patienter med reducerade kroppslager eller riskfaktorer för reducerad vitamin B₁₂-absorption som står på långtidsterapi.

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, med högsta plasmakoncentrationer som uppnås ungefär 1 till 2 timmar efter dosering. Absorptionen av omeprazol sker i tunntarmen och är vanligtvis avslutad inom 3-6 timmar. Samtidigt intag av mat påverkar inte biotillgängligheten. Biotillgängligheten av en oral engångsdos omeprazol är cirka 40 %. Efter en upprepad daglig dos ökar biotillgängligheten till cirka 60 %.

Distribution

Distributionsvolymen hos friska försökspersoner är cirka 0,3 l/kg. Ungefär 97 % av omeprazol är bundet till plasmaproteiner.

Bioekvivalensen för Losec kapslar, Losec MUPS och Losec enterotabletter, baserad på både AUC-området och den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) av omeprazol, har påvisats med alla styrkor, 10 mg, 20 mg och 40 mg.

Metabolism

Omeprazol metaboliseras fullständigt av cytokrom P450-systemet (CYP). Majoriteten av omeprazolmetabolismen är beroende av en specifik polymorf form av CYP2C19, vilket resulterar i bildandet av hydroxiomeprazol, den huvudsakliga metaboliten av omeprazol i plasma. Resten av metabolismen är beroende av en annan specifik isoform, CYP3A4, som bildar 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 den låga CYP3A4-affiniteten har omeprazol ingen märkbar hämmande effekt på metabolismen av andra CYP3A4-substrat. Omeprazol saknar dessutom hämmande effekt på de huvudsakliga CYP-enzymen.

Ungefär 3 % av den kaukasiska befolkningen och 15-20 % av den asiatiska befolkningen har inte ett funktionellt CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa individer katalyseras metabolismen av omeprazol troligen huvudsakligen av CYP3A4. När långsamma metaboliserare fick upprepade doser av 20 mg omeprazol en gång dagligen var deras plasmakoncentration av läkemedlet/area under tidskurvan (AUC) i genomsnitt 5-10 gånger högre än hos personer med ett fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Den genomsnittliga högsta plasmakoncentrationen var 3-5 gånger högre. Dessa resultat har ingen inverkan på doseringen av omeprazol.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden för omeprazol i plasma är vanligtvis mindre än en timme efter både orala singeldoser och upprepade singeldoser. Omeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan doserna och inga tecken på ackumulering observeras när omeprazol tas en gång dagligen. Nästan 80 % av den orala dosen omeprazol utsöndras som metaboliter i urinen och resten i faeces, huvudsakligen från gallsekret.

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.

Särskilda 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 för omeprazol, inklusive systemisk biotillgänglighet och elimineringshastighet, förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre patienter

Den metaboliska hastigheten för omeprazol är något reducerad hos äldre patienter (75-79 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier på råttor som fick livslångt omeprazol observerades gastrisk ECL-celhyperplasi och karcinoider. Dessa förändringar beror på långvarig överproduktion av gastrin som svar på hämning av syreproduktion. Liknande resultat har också erhållits med H₂-antagonister, protonpumpshämmare och när fundus delvis avlägsnats. Förändringarna är därför inte en direkt effekt av något enskilt läkemedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Enterodragerade mikrodragéer i tablettkärnan:
mikrokristallin cellulosa,
glycerylmonostearat,
hydroxipropylcellulosa,
hypromellos,
magnesiumstearat,
etylakrylatkopolymer av metakrylsyra (1:1),
sockersfärer (sackaros, majsstärkelse),
polysorbat,
krospovidon,

natriumstearylfumarat,
talk,
trietylcitrat,
natriumhydroxid,

Överdrag på tablett:

hypromellos,
syntetiskt paraffin,
makrogol,
rödbrun järnoxid (E 172),
titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara blistren i ytterkartongen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistreförpackning bestående av ett aluminium-polyamid/PVC-ark.

Förpackningsstorlekar 7 och 14 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

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Åbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27596

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.02.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 20.01.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.3.2023