

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Omeprazol ratiopharm 10 mg enterokapseli, kova
Omeprazol ratiopharm 20 mg enterokapseli, kova
Omeprazol ratiopharm 40 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 10 mg omepratsolia.
20 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 20 mg omepratsolia.
40 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 40 mg omepratsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 40 mg sakkaroosia.
20 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 80 mg sakkaroosia.
40 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 160 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

Omeprazol ratiopharm 10 mg: kapselin oranssissa runko-osassa merkintä '10' ja punaisessa yläosassa 'O'.
Merkinnät on tehty valkoisella musteella. Kapselin sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia mikropellettejä.

Omeprazol ratiopharm 20 mg: kapselin oranssissa runko-osassa merkintä '20' ja sinisessä yläosassa 'O'.
Merkinnät on tehty valkoisella musteella. Kapselin sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia mikropellettejä.

Omeprazol ratiopharm 40 mg: kapselin oranssissa runko-osassa merkintä '40' ja sinisessä yläosassa 'O'.
Merkinnät on tehty valkoisella musteella. Kapselin sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia mikropellettejä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Omeprazol ratiopharm enterokapseleiden käyttöaiheet ovat:

Aikuiset:

- pohjukaissuolihaavan hoito
- pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy
- mahahaavan hoito
- mahahaavan uusiutumisen ehkäisy
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) häätöhoito ulkustaudissa yhdessä tarkoituksenmukaisten mikrobilääkkeiden kanssa
- tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ehkäisy riskiryhmillä
- refluksiesofagiitin hoito

- parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen ylläpito
- oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito
- Zollinger-Ellison oireyhtymän hoito.

Lapsipotilaat:

yli 1-vuotiaat ja vähintään 10 kg painavat lapset

- refluksiesofagiitin hoito
- gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito.

yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Pohjukaissuolihaavan hoito:

Suosittelun annos on Omeprazol ratiopharm 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 respoendoiva pohjukaissuolihaava, suositellaan Omeprazol ratiopharm 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 ratiopharm 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 ratiopharm 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 respoendoiva mahahaava, suositellaan Omeprazol ratiopharm 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan kahdeksassa viikossa.

Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy:

Potilaiden, joiden hoitovaste on huono, mahahaavan uusiutumisen ehkäisyyn suositellaan Omeprazol ratiopharm 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 ratiopharm 20 mg + klaritromysiini 500 mg + amoksisilliini 1000 mg, joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Omeprazol ratiopharm 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 ratiopharm 40 mg kerran päivässä yhdistettynä amoksisilliiniin 500 mg ja metronidatsoliin 400 mg (tai 500 mg tai tinidatsoli 500 mg), joita kumpaakin otetaan kolme kertaa päivässä, yhden viikon ajan.

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

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito:

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

Refluksiesofagiitin hoito:

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

Potilaille, joilla on vaikea esofagiitti, suositellaan Omeprazol ratiopharm 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 ratiopharm 10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa Omeprazol ratiopharm -annosta voidaan nostaa 20–40 mg:aan kerran päivässä.

Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito:

Suosittelun annos on Omeprazol ratiopharm 20 mg päivässä. 10 mg päiväannos saattaa olla riittävä, ja siksi yksilöllistä annoksen sovittamista tulisi harkita. Jos oireet eivät helpota annoksella Omeprazol ratiopharm 20 mg kerran päivässä neljän viikon hoidon jälkeen, suositellaan lisätutkimuksia.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito:

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

Pediatriset potilaat

Yli 1-vuotiaat ja vähintään 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	yli 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 viralliset hoitosuosituksot koskien bakteeriresistenssiä, hoidon kestoa (yleensä 7 vrk, mutta joskus jopa 14 vrk) sekä antibakteeristen lääkkeiden asianmukaista käyttöä.

Hoidon tulee tapahtua erikoislääkärin valvonnassa.

Suosittelut hoitoannokset ovat seuraavat:

paino	annostus
15–30 kg	kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: - Omeprazol ratiopharm 10 mg - amoksisilliiniä 25 mg/painokilo - klaritromysiiniä 7,5 mg/painokilo joita kaikkia otetaan yhtä aikaa kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan
31–40 kg	kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: - Omeprazol ratiopharm 20 mg - amoksisilliiniä 750 mg - klaritromysiiniä 7,5 mg/painokilo joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan
yli 40 kg	kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: - Omeprazol ratiopharm 20 mg - amoksisilliiniä 1 g - klaritromysiiniä 500 mg joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:

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

Potilaat, joilla on heikentynyt maksan toiminta:

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

Iäkkäät potilaat:

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

Antotapa

Omeprazol ratiopharm -enterokapselit suositellaan otettavaksi aamuisin. Kapselit niellään kokonaisina veden kanssa (1/2 lasillista). Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

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

Potilas voi avata kapselin ja niellä sisällön sekoitettuaan sen lievästi happamaan nesteeseen, esimerkiksi hedelmämehuun tai omenasoseeseen. Potilasta tulee neuvoa ottamaan seos välittömästi.

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 (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten selittämätöntä painonlaskua, toistuvaa pahoinvointia, nielemishäiriöitä, veriokseennusta 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 seuranta ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Omepratsoli 20 mg -annosta ei tule ylittää.

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

Omepratsoli on CYP2C19:n estäjä. Kun omepratsolihoitoa aloitetaan tai lopetetaan, yhteisvaikutusten mahdollisuus CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa tulee ottaa huomioon. Klopidoogreelin ja omepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5), jonka kliininen merkitys on epäselvä. Varmuuden vuoksi tulee samanaikaista omepratsolin ja klopidoogreelin käyttöä välttää.

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten omepratsolilla ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumilisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella. Plasman magnesiumipitoisuuden 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), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, on raportoitu hyvin harvoin ja harvoin omepratsolihoitoon 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 omepratsolin käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Munuaisten vajaatoiminta

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

edetä munuaisten vajaatoiminnaksi. Tubulointerstitiaalista nefriittä epäiltäessä omepratsolihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava välittömästi.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

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

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

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

Sakkaroosi

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasii- puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

Vaikuttavat aineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Mahalaukun sisällön happamuuden aleneminen omepratsolihoiton aikana saattaa lisätä tai vähentää sellaisten vaikuttavien aineiden imeytymistä, joiden imeytyminen riippuu mahan pH:sta.

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 nelfinaviiri-altistusta 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, atatsanaviiri-altistus 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, atatsanaviiri-altistus 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 farmakokineettisia/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joiden seurauksena altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni keskimäärin 46 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihiutaleiden aggregaation enimmäismäärä väheni keskimäärin 16 %.

Ristiriitaisia tietoja omeprazolin farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä ei-kokeellisista että kliinisistä tutkimuksista. Varotoimenpiteenä omepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

Muut vaikuttavat aineet

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

CYP2C19 kautta metaboloituvat vaikuttavat aineet

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

Silostatsoli

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

Fenytoiini

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

Tuntematon mekanismi

Sakinaviiri

Kun omepratsolia annettiin samanaikaisesti sakinaviiri/ritonaviri-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 (kreatiniinipuhdistuma) lisääntynyt seuranta on tarpeen ja takrolimuusin annosta tulee tarvittaessa tarkistaa.

Metotreksaatti

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

Muiden lääkeaineiden vaikutus omepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-estäjät

Omepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n välityksellä. Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään estävän CYP2C19:a tai CYP3A4:ää (kuten klaritromysiini ja vorikonatsoli), saattavat johtaa kohonneeseen omepratsolin pitoisuuteen seerumissa vähentämällä omepratsolin metabolianopeutta. Samanaikainen

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

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-induktorit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kolmen retrospektiivisen epidemiologisen tutkimuksen tulokset (yli 1000 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 omeprazolिन raseemista seosta annettiin suun kautta, ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Omeprazol ratiopharm 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, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- 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	
harvinaiset	leukopenia, trombosytopenia
hyvin harvinaiset	agranulosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
harvinaiset	yliherkkyysoireyksiöt kuten kuume, angioödeema, anafylaktinen reaktio/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitus	
harvinaiset	hyponatremia
tuntematon	hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), vakava hypomagnesemia saattaa johtaa hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiata.
Psyykkiset häiriöt	
melko harvinaiset	unettomuus
harvinaiset	kiihtymys, sekavuus, masennus
hyvin harvinaiset	vihamielisyys, hallusinaatiot
Hermosto	
yleiset	päänsärky
melko harvinaiset	heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
harvinaiset	makuhäiriöt
silmät	
harvinaiset	näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	
melko harvinaiset	huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	
harvinaiset	bronkospasmi
Ruoansulatus elimistö	
yleiset	mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
harvinaiset	suun kuivuminen, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektio
Tuntematon:	mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	
melko harvinaiset	maksaentsyymiarvojen kohoaminen
harvinaiset	hepatiitti, johon voi liittyä keltatauti
hyvin harvinaiset	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos	
melko harvinaiset	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
harvinaiset	hiustenlähtö, valoherkkyys, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
hyvin harvinaiset	<i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
tuntematon	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinaiset	lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)

harvinaiset	nivel- ja lihassärky
hyvin harvinaiset	lihasheikkous
Munuaiset ja virtsatie	
harvinaiset	tubulointerstitiaalinen nefriitti (joka voi mahdollisesti edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
Sukupuolielimet ja rinnat	
hyvin harvinaiset	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
melko harvinaiset	huonovointisuus, perifeerinen ödeema
harvinaiset	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 omepratsoli-ylläpitoa kliinisessä tutkimuksessa 749 päivän ajan. Haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla niin lyhyt- kuin pitkäaikaishoidossa. Käytettävissä ei ole pitkäaikaistietoa omepratsolihoitoon vaikuttavista puberteettiin ja kasvuun.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

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 2400 mg (120 kertaa suurempi annos kuin suositeltu hoitoannos), on raportoitu. Omepratsolin yliannostusoireina on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, vapinaa, vatsakipua, ripulia ja päänsärkyä, yksittäisissä tapauksissa myös apatiata, masentunutta mielialaa ja sekavuustiloja.

Oireet 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 parietalisolujen happopumpun spesifinen estäjä. Se on nopeatehoinen ja kontrolloi palautuvasti mahahapon erittymistä kerran päivässä otettuna.

Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺K⁺-ATP-asi-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 neljän päivän kuluessa. 20 mg:n omepratsoliannoksella saavutetaan keskimäärin 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen pohjukaissuolihaavapotilailla. Pohjukaissuolihaavapotilailla pentagastrinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon eritysväheneminen on keskimäärin noin 70 % 24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

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

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

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoitoaikana.

Vaikutus H. pyloriin

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

H. pylori eradikoiminen omepratsolilla ja mikrobilääkkeillä parantaa tehokkaasti ja saa aikaan 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 rauhaspolyyppien esiintyvyys hieman lisääntyy. Näiden muutosten katsotaan johtuvan voimakkaan haponerityksen estosta johtuvista fysiologisista seurauksista. Muutokset ovat olleet hyvänlaatuisia ja palautuvia.

Mahan happopitoisuuden vähentäminen kaikin tavoin mukaan lukien protonipumpun estäjät, lisää maha-suolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Hoito valmisteilla, jotka vähentävät mahahapon eritystä, saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan tai kampylobakteeriin sekä sairaalahoidossa olevilla potilailla myös *Clostridium difficile*n aiheuttamaan tulehdukseen.

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

Saataavissa 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 gastriinipitoisuuden suurenemiseen. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 1–16-vuotiaita vaikeaa refluksiesofagiittia sairastavia lapsia, omepratsolin 0,7–1,4 mg/kg annokset paransivat esofagiitin astetta 90 %:lla lapsista ja vähensivät merkittävästi refluksioireita. Tutkimuksessa, jossa käytettiin yksinkertaista sokkomenetelmää ja johon

osallistui 0–24 kuukauden ikäisiä lapsia, joilla oli kliinisesti todettu gastroesofageaalinen refluksitauti, lapsia hoidettiin 0,5, 1,0 tai 1,5 mg/kg omepratsoliannoksella. Oksentelu- ja regurgitaatiokohtausten tiheys väheni 50 % kahdeksan hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

H. pylorin häätö lapsilla

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Omepratsoli ja omepratsolimagnesium ovat happolabiileja ja siksi ne annostellaan suun kautta enteropäällystettyinä 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

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

Biotransformaatio

Omepratsoli metaboloituu täydellisesti sytokromi P450 systeemissä (CYP). Pääosa omepratsolin metaboliasta on riippuvaista tietyistä polymorfisessa muodossa esiintyvistä CYP2C19:sta, jonka vaikutuksesta syntyy hydroksiomepratsoli, omepratsolin päämetaboliitti plasmassa. Loppuosan metabolia on riippuvainen toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:sta, jonka vaikutuksesta syntyy omepratsolisulfoloni. Omepratsolin korkean CYP2C19-affiniteetin seurauksena on mahdollista, että omepratsolin ja muiden CYP2C19-substraattien välillä on kilpailevaa inhibiitiota 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/aika-käyrän alla oleva pinta-ala (AUC) oli heillä keskimäärin 5 - 10 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Myös keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni 3–5-kertaiseksi. Näillä tuloksilla ei ole merkitystä omepratsolin annosteluun.

Eliminaatio

Omepratsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on tavallisesti alle yhden tunnin sekä oraalisen kerta-annoksen että toistuvien kerta-annosten jälkeen. Omepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloidumisesta 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 vähentymisestä, mikä todennäköisesti johtuu siitä, että omepratsoli 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 potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

sokeripallot (sakkarooosi ja maissitärkkelys)
natriumtarkkelysglykolaatti
natriumlauryylisulfaatti
povidoni K30
trinatriumfosfaattidodekahydraatti
hypromelloosi
metakryylihapo-etyyliakrylaatti –kopolymeeri (1:1)
trietyylisitraatti
natriumhydroksidi
titaanidioksidi (E171)
talkki.

Kapselin yläosa:

punainen rautaoksidi (E172) (vain 10 mg kapseleissa)
erytrosiini (E127)
indigokarmiini (E132) (vain 20 mg ja 40 mg kapseleissa)

titaanidioksidi (E171)
puhdistettu vesi
liivate.

Kapselin runko-osa:
kinoliinikehittäin (E104)
erytrosiini (E127)
titaanidioksidi (E171)
puhdistettu vesi
liivate.

Merkitsemismuste:
sellakka
polyvinyylipyrrolidoni
propyleeniglykoli
natriumhydroksidi
titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Purkit:

10 mg ja 40 mg: kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen 50 vuorokautta.

20 mg: kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen 56 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30°C, alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkit: Säilytä alle 30°C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

HDPE-purkit, joissa polypropyleenista valmistetut turvakorkit (sisältävät kuivausainetta).

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset.

10 mg: 2, 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ja 100 (2 x 50) kapselia.

20 mg: 2, 7, 14, 28, 50, 56, 100, 100 (2 x 50), 250 ja 500 (2 x 250) kapselia.

40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ja 100 (2 x 50) kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 17463

20 mg: 16816

40 mg: 17464

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10 mg ja 40 mg: 27.1.2003

20 mg: 13.5.2002

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä:

23.3.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Omeprazol ratiopharm 10 mg enterokapsel, hård
Omeprazol ratiopharm 20 mg enterokapsel, hård
Omeprazol ratiopharm 40 mg enterokapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg: Varje enterokapsel innehåller 10 mg omeprazol.
20 mg: Varje enterokapsel innehåller 20 mg omeprazol.
40 mg: Varje enterokapsel innehåller 40 mg omeprazol.

Hjälpämne med känd effekt:

10 mg: Varje enterokapsel innehåller 40 mg sackaros.
20 mg: Varje enterokapsel innehåller 80 mg sackaros.
40 mg: Varje enterokapsel innehåller 160 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård

Omeprazol ratiopharm 10 mg: kapselns orange stomme är märkt med "10" och den röda hättan med "O". Dessa koder är tryckta i vitt. Kapseln innehåller vita eller naturvita mikropellets.

Omeprazol ratiopharm 20 mg: kapselns orange stomme är märkt med "20" och den blå hättan med "O". Dessa koder är tryckta i vitt. Kapseln innehåller vita eller naturvita mikropellets.

Omeprazol ratiopharm 40 mg: kapselns orange stomme är märkt med "40" och den blå hättan med "O". Dessa koder är tryckta i vitt. Kapseln innehåller vita eller naturvita mikropellets.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

De terapeutiska indikationerna för Omeprazol ratiopharm enterokapslar är:

Vuxna:

- behandling av duodenalsår
- förebyggande mot recidiverande duodenalsår
- behandling av ventrikelsår
- förebyggande mot recidiverande ventrikelsår
- eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämplig antibiotikaterapi vid behandling av peptiska sår
- behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår
- förebyggande mot NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter
- behandling av refluxesofagit
- långtidsbehandling för upprätthållande av remission hos patienter med läkt refluxesofagit

- behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom
- behandling av Zollinger-Ellisons syndrom.

Barnpatienter:

Barn över 1 år och med en vikt på minst 10 kg

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

Barn och ungdomar över 4 år

- i kombination med mikrobläkemedel för 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 ratiopharm 20 mg 1 gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom två veckor. Om man inte konstaterat fullständig sårhäkning under den första behandlingsperioden, är det i allmänhet tillräckligt med en tilläggsperiod på ytterligare två veckor. Hos patienter med svårhäkt duodenalsår rekommenderas Omeprazol ratiopharm 40 mg 1 gång dagligen. Sårhäkning sker då 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 ratiopharm 20 mg 1 gång dagligen. Hos vissa patienter kan 10 mg dagligen vara en tillräcklig dos. Om önskat resultat inte uppnås, kan dosen ökas till 40 mg.

Behandling av ventrikelsår:

Rekommenderad dos är Omeprazol ratiopharm 20 mg 1 gång dagligen. Hos de flesta patienter sker sårhäkning inom fyra veckor. Om man inte konstaterat fullständig sårhäkning under den första behandlingsperioden, är det i allmänhet tillräckligt med en tilläggsperiod på ytterligare fyra veckor. Hos patienter med svårhäkt ventrikelsår rekommenderas Omeprazol ratiopharm 40 mg 1 gång dagligen. Sårhäkning sker då vanligtvis inom åtta veckor.

Förebyggande mot recidiverande ventrikelsår:

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

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

För eradikering av *H. pylori*, ska valet av mikrobläkemedel göras med avseende på den individuella patientens tolerans för läkemedlet. Hänsyn ska dessutom tas till lokalt resistensläge och lokala behandlingsriktlinjer.

- Omeprazol ratiopharm 20 mg + klaritromycin 500 mg + amoxicillin 1 000 mg som tas tillsammans 2 gånger dagligen under 1 vecka, eller
- Omeprazol ratiopharm 20 mg + klaritromycin 250 mg (alternativt 500 mg) + metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg) som tas tillsammans 2 gånger dagligen under 1 vecka, eller
- Omeprazol ratiopharm 40 mg 1 gång dagligen med en kombination av amoxicillin 500 mg och metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg) som tas 3 gånger dagligen i 1 veckas tid.

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 ratiopharm 20 mg 1 gång dagligen. Symtomen lindras fort, och hos de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat fullständig sårhäkning under den första behandlingsperioden, är det i allmänhet tillräckligt med en tilläggsperiod på ytterligare fyra veckor.

Förebyggande mot NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter:

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

Behandling av refluxesofagit:

Rekommenderad dos är Omeprazol ratiopharm 20 mg 1 gång dagligen. Hos de flesta patienter sker läkning 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 ratiopharm 40 mg 1 gång dagligen och läkning sker vanligtvis inom åtta veckor.

Långtidsbehandling för upprätthållande av remission hos patienter med läkt refluxesofagit:

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

Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom:

Den rekommenderade dosen är Omeprazol ratiopharm 20 mg dagligen. Patienter kan få tillräcklig effekt vid 10 mg dagligen, och därför ska en individuellt anpassad behandling övervägas. Om symtomen inte lindras med Omeprazol ratiopharm 20 mg 1 gång dagligen i fyra veckors tid, rekommenderas ytterligare undersökningar av patienten.

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 ratiopharm 60 mg 1 gång dagligen. Patienter med allvarligt tillstånd, och som inte tidigare uppnått ett tillräckligt terapisvar med övrig behandling, har uppnått effektiv kontroll med Omeprazol ratiopharm, och över 90 % av patienterna har uppnått önskad effekt vid doser på 20–120 mg dagligen. Om högre dos än Omeprazol ratiopharm 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

Doseringsrekommendationerna är följande:

ålder	vikt	dosering
≥ 1 år	10–20 kg	10 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 20 mg en gång dagligen.
≥ 2 år	över 20 kg	20 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen 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 symtomen fortgår 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 officiella rekommendationer gällande bakterieresistens, behandlingens längd (vanligen 7 dagar, men ibland upp till 14 dagar) och sakenlig användning av antibakteriella läkemedel.

Behandlingen bör ske under övervakning av en specialistläkare.

Doseringsrekommendationerna är följande:

vikt	dosering
15–30 kg	en kombination med två mikrobläkemedel: - Omeprazol ratiopharm 10 mg - amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt - klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt där alla läkemedel tas samtidigt två gånger dagligen i en veckas tid
31–40 kg	en kombination med två mikrobläkemedel: - Omeprazol ratiopharm 20 mg - amoxicillin 750 mg - klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt där alla läkemedel tas två gånger dagligen i en veckas tid
> 40 kg	en kombination med två mikrobläkemedel: - Omeprazol ratiopharm 20 mg - amoxicillin 1 g - klaritromycin 500 mg där alla läkemedel tas två gånger dagligen i en veckas tid

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre patienter

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

Administreringssätt

Omeprazol ratiopharm enterokapslar ska helst tas på morgonen. Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vatten (½ glas). Kapslarna får inte tuggas på eller krossas.

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

Patienten kan öppna kapseln och svälja kapselinnehållet efter att ha blandat det i någon lätt syrlig vätska, såsom fruktjuice eller äppelmos. Patienten bör informeras om att blandningen ska intas genast då den tillretts.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Om något alarmerande symptom uppträder (till exempel oavsiktlig viktninskning, upprepat illamående, dysfagi, hematemes eller melaena) samtidigt som patienten har ett misstänkt eller påvisat magsår, ska risken för möjlig malignitet uteslutas eftersom en behandling kan lindra symptomen och på så vis fördröja korrekt diagnos.

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

Liksom alla syrablockerande läkemedel, kan även omeprazol reducera absorptionen av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta ska beaktas i samband med långtidsbehandling hos patienter med reducerade lager av vitamin B₁₂ i kroppen eller riskfaktorer för reducerad vitamin B₁₂-absorption.

Omeprazol är en hämmare av enzymet CYP2C19. När behandling med omeprazol påbörjas eller avslutas bör risken för interaktioner 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 dock oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av omeprazol och klopidogrel undvikas.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare, såsom omeprazol, i minst tre månader och i de flesta fall i ett års tid. Allvarliga symptom på hypomagnesemi, såsom trötthet, förvirring, tetani, konvulsioner, yrsel och ventrikulära arytmier kan förekomma, men symptomen kan också komma smygande och kan därför förbises. Hypomagnesemin kan i de flesta fall korrigeras med en substitutionsbehandling med magnesium och genom ett avbrytande av behandlingen med protonpumpshämmare.

Kontrollmätningar av magnesiumnivån i plasma bör övervägas innan en långtidsbehandling med protonpumpshämmare inleds samt med regelbundna intervaller under behandlingens gång. Samma gäller för patienter som samtidigt behandlas med digoxin eller övriga läkemedel som möjligen kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika).

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats mycket sällsynt respektive sällsynt i samband med omeprazolbehandling.

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

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten uppsöka vård snarast och sjukvårdspersonalen överväga att sätta ut omeprazol. Om SCLE förekommit i samband med någon tidigare behandling med en protonpumpshämmare, kan risken för SCLE med andra protonpumpshämmare vara förhöjd.

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.

Interferens med laboratorietester

En ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Omeprazol ratiopharm tillfälligtvis avbrytas minst fem dagar före en CgA-mätning (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.

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

En behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* eller *Campylobacter*, och hos sjukhuspatienter 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.

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

Effekten av omeprazol på andra aktiva substansers farmakokinetik

Aktiva substanser med pH-beroende absorption

Den minskade intragastriska surhetsgraden under en 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 dagligen) reducerade exponeringen för nelfinavir med i medeltal cirka 40 % och exponeringen för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med i medeltal cirka 75–90 %.

Interaktionen kan även bero på hämningen av CYP2C19.

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

Digoxin

En samtidig administrering av omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin till friska frivilliga försökspersoner ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 %. Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet bör

dock iaktas när omeprazol ges i höga doser till äldre patienter. I dessa fall krävs tätare kontroller av digoxinhalten i blodet.

Klopidogrel

Resultat från studier på friska frivilliga försökspersoner har visat farmakokinetiska (PK)/farmakodynamiska (PD) interaktioner mellan klopidogrel (300 mg som startdos/75 mg som daglig underhållsdos) och omeprazol (80 mg dagligen peroralt). Dessa resulterade i en reducerad exponering för den aktiva metaboliten av klopidogrel på i medeltal 46 % och en maximal hämning av (ADP inducerad) aggregation av blodplättarna på i medeltal 16 %.

Inkonsistenta data gällande de kliniska implikationerna av PK/PD-interaktionerna med omeprazol i form av större kardiovaskulära effekter har rapporterats från både observationsstudier och kliniska studier. För säkerhets skull är det skäl att undvika en samtidig användning av omeprazol och klopidogrel (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 med omeprazol undvikas.

Aktiva substanser som metaboliseras av CYP2C19

Omeprazol är en måttlig hämmare av CYP2C19, vilket är det viktigaste omeprazol-metaboliserande enzymet. Då omeprazol ges samtidigt med andra läkemedel som metaboliseras via CYP2C19, kan därför metabolismen hos dessa läkemedel fördröjas och den systemiska exponeringen ökas. Exempel på sådana läkemedel är R-warfarin och övriga K-vitaminantagonister, cilostazol, diazepam och fenytoin.

Cilostazol

Då omeprazol gavs i doser om 40 mg till friska frivilliga försökspersoner 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 fenytoindosen minskas, bör kontroll och ytterligare dosjustering göras på nytt efter avslutad omeprazolbehandling.

Okänd mekanism

Sakvinavir

Samtidig administrering av omeprazol och kombinationen sakvinavir/ritonavir resulterade i öknings av plasmanivån för sakvinavir med upp till 70 %. Denna ökning var dock associerad med god tolerabilitet hos HIV-infekterade patienter.

Takrolimus

En samtidig administration av omeprazol och takrolimus har rapporterats ge ökade serumnivåer av takrolimus. En ökad monitorering av takrolimuskoncentration samt njurfunktion (kreatininclearance) krävs, och doseringen av takrolimus bör justeras vid behov.

Metotrexat

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

Effekten 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 en minskning av hastigheten med vilken omeprazol metaboliseras. En samtidig behandling med vorikonazol resulterade i mer än en fördubbling av exponeringen för omeprazol. Höga doser av omeprazol har tolererats väl, och ingen justering av omeprazoldosen behövs vanligen vid tillfällig behandling. Dosjustering bör dock övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och vid fall av långtidsbehandling.

Inducerare av CYP2C19 och/eller CYP3A4

Aktiva substanser som man vet inducerar CYP2C19 eller CYP3A4 eller bägge dessa enzym (såsom rifampicin och johannesört) kan ge minskade plasmakoncentrationer av omeprazol genom en ökning av metabolismastigheten hos omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

I djurstudier med oralt administrerat racemiskt omeprazol har inga effekter på fertiliteten observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Omeprazol ratiopharm påverkar sannolikt inte förmågan att köra bil eller använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel och synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever sådana biverkningar bör inte köra bil eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Allvarliga kutana biverkningar 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 med omeprazol samt efter marknadsintroduktion av läkemedlet. Ingen av dessa biverkningar har konstaterats vara dosrelaterad.

Biverkningarna har klassificerats efter frekvens och organsystem:

- 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 och frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
sällsynta	leukopeni, trombocytopeni
mycket sällsynta	agranulocytos, pancytopeni
immunsyste met	
sällsynta	överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem, anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition	
sällsynta	hyponatremi
ingen känd frekvens	hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), svår hypomagnesemi vilket kan leda till hypokalcemi. Hypokalemi är också möjligt i samband med hypomagnesemi.
Psykiska störningar	
mindre vanliga	sömnlöshet
sällsynta	agitation, förvirring, depression
mycket sällsynta	aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	huvudvärk
mindre vanliga	yrsel, parestesier, dåsighet
sällsynta	smakförändringar
Ögon	
sällsynta	synstörningar
Öron och balansorgan	
mindre vanliga	svindel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
sällsynta	bronkospasmer
Magtarmkanalen	
vanliga	buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkningar, funduskörtelpolyper (godartade)
sällsynta	muntorrhet, stomatit, gastrointestina läjstampsinfektioner
ingen känd frekvens	mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	förhöjda leverenzymvärden
sällsynta	hepatit, möjligen med gulsot
mycket sällsynta	leversvikt, encefalopati hos patienter med allvarlig leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	
mindre vanliga	dermatit, klåda, hudutslag, urtikaria
sällsynta	håravfall, fotosensibilitet, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
mycket sällsynta	<i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
ingen känd frekvens	subakut kutan <i>lupus erythematosus</i> (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
mindre vanliga	höft-, handleds- eller ryggradsfrakturer (se avsnitt 4.4)
sällsynta	artralgi, myalgi

mycket sällsynta	muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	
sällsynta	tubulointerstitie ll nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
mycket sällsynta	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
mindre vanliga	allmän sjukdomskänsla, perifera ödem
sällsynta	ökad svettning

Pediatrisk population

Säkerheten av omeprazol har undersökts hos totalt 310 barn i åldern 0 - 16 år med syrelaterade sjukdomar. Det finns begränsade långtidsdata avseende säkerhet från 46 barn som erhöll underhållsbehandling med omeprazol under en klinisk studie gällande svår erosiv esofagit i 749 dagars tid. Biverkningsprofilen var generellt sett densamma som för vuxna under såväl korttids- som långtidsbehandling. Det finns inga långtidsdata gällande effekterna av omeprazolbehandling på puberteten och tillväxt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:
webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsat med information om effekterna av överdosering med omeprazol hos människa. I litteraturen har doser på upp till 560 mg beskrivits och det finns enstaka rapporter om orala singeldoser på upp till 2 400 mg omeprazol (120 gånger den vanliga rekommenderade kliniska dosen). Illamående, kräkningar, tremor, magmärtor, diarré och huvudvärk har rapporterats. Även apati, depression och förvirringstillstånd har beskrivits i enstaka fall.

Symtomen har varit övergående, och inga allvarliga följder har rapporterats. Utsöndringshastigheten förblev oförändrad (första gradens kinetik) med ökade doser. Om behandling krävs, ska den vara symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Omeprazol är ett racemat av två aktiva enantiomerer som minskar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism och ger en specifik hämning av syrapumpen i parietalcellerna. Detta ger en snabbt insättande effekt, och effekten på syrasekretionen är reversibel vid administrering en gång dagligen. Omeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till dess aktiva form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där läkemedlet hämmar enzymet H^+K^+-ATP as, d.v.s. protonpumpen. Denna effekt på det sista steget i syrasekretionsprocessen är dosberoende och ger en mycket effektiv hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion, oberoende av stimuleringstyp.

Farmakodynamiska effekter

Alla påvisade farmakodynamiska effekter härrör sig från omeprazols förmåga att inverka på syrasekretionen.

Effekt på magsyrasekretionen

Oral administrering av omeprazol 1 gång dagligen ger en snabb och effektiv hämning av magsyrasekretionen både under dagen och natten. Maximal effekt uppnås inom 4 dagar. Med omeprazoldoser på 20 mg blir surhetsgraden i magsaften mätt över 24 timmar reducerad med i medeltal 80 % hos duodenalsårspatienter, medan minskningen av pentagastrinstimulerad saltsyraproduktion är ungefär 70 % 24 timmar efter dosering. Hos patienter med duodenalsår gav oral omeprazoldosen på 20 mg ett pH-värde i magsäcken på ≥ 3 under i medeltal 17 timmar av ett dosintervall på 24 timmar.

Som en konsekvens av minskad syrasekretion och lägre intragastrisk surhetsgrad, reducerar/normaliserar omeprazol syraexponeringen av esofagus hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom. Denna effekt är dosberoende. Hämningen av syrasekretionen är korrelerad till ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och inte till den aktuella plasmakoncentrationen av omeprazol vid någon viss tidpunkt. Ingen taktyfylaxi har påvisats under behandling med omeprazol.

*Effekt på *H. pylori**

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

Eradikering av *H. pylori* med omeprazol och antimikrobiella läkemedel ger läkning och långtidsremission av peptiska sår.

Dubbelkombinationer har testats och funnits vara mindre effektiva är trippelkombinationer. De kan dock övervägas i fall då känd överkänslighet utesluter användningen av 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 en uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

En minskad surhetsgrad i magen oavsett orsak, inklusive användning av protonpumpshämmare, ökar mängden magbakterier som normalt finns i mag-tarmkanalen. En behandling med syrareducerande läkemedel kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* eller *Campylobacter*, och hos intagna patienter möjligen även *Clostridium difficile*.

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

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumphämmare ska avbrytas minst 5 dagar och högst 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 en ökad nivå av serumgastrin, har observerats hos vissa patienter (både barn och vuxna) under långtidsbehandling med omeprazol. Dessa fynd har bedömts sakna klinisk relevans.

Pediatrik population

I en icke-kontrollerad studie på barn i åldern 1–16 år med svår refluxesofagit, har omeprazol i doser på 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 kräkningar/uppstötningar minskade med 50 % efter 8 veckors behandling oavsett dosering.

Eradikering av H. pylori hos barn

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Omeprazol och omeprazolmagnesium är instabila i sur miljö och de administreras därför oralt som enterodragerade granulat i kapslar eller tabletter. Absorptionen av omeprazol är snabb, och de högsta plasmanivåerna infaller cirka 1–2 timmar efter administreringen. Absorptionen av omeprazol sker i tunntarmen, och den 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 ett visst polymorft CYP2C19 som ansvarar för formationen av hydroxyomeprazol, d.v.s. omeprazols huvudmetabolit i plasma. Den återstående metabolismen är beroende av en annan specifik isoform, CYP3A4, som ansvarar för formationen av omeprazolsulfon. Som en konsekvens av den höga affiniteten mellan omeprazol och CYP2C19, är kompetitiv hämning samt metaboliska läkemedelsinteraktioner möjliga med andra substrat för CYP2C19. På grund av låg affinitet till CYP3A4 förekommer dock ingen nämnvärd hämning av metabolismen hos andra CYP3A4-substrat. Omeprazol innehar inte heller någon hämmande effekt på de övriga huvudsakliga CYP-enzymerna. Ungefär 3 % av den kaukasiska populationen och 15–20 % av den asiatiska populationen saknar fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Sannolikt katalyseras metabolismen av omeprazol för dessa patienter i huvudsak av CYP3A4. Efter upprepad dosering 20 mg omeprazol en gång dagligen, var medelvärdet av AUC 5 - 10 gånger högre hos långsamma metaboliserare jämfört med personer som hade fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Även medelvärdet för maximal halt i plasma var 3–5 gånger högre hos de långsamma metaboliserarna. Dessa resultat är dock inte av betydelse för doseringen av omeprazol.

Eliminering

Halveringstiden för elimineringsfasen i plasma för omeprazol är vanligen kortare än 1 timme både efter singeldos och efter upprepad oral dosering. Omeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan doserna och det finns inga tecken på tendens till ackumulering vid dosering en gång dagligen. Nästan 80 % av en peroral dos omeprazol utsöndras som metaboliter i urinen och resterande i faeces, framförallt från gallsekretion.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC för omeprazol ökar vid upprepad dosering. Ökningen är dosberoende och vid upprepad dosering ökar AUC i proportion mer vid fall av dosökning (icke-linjärt dos-AUC-förhållande). 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 har konstaterats påverka magsyrasekretionen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av omeprazol hos patienter med nedsatt leverfunktion är försämrad, vilket resulterar i en ökning av AUC. Det finns inga tecken på att omeprazol skulle ackumuleras vid peroral dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Metabolismhastigheten 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 uppnås motsvarande plasmakoncentrationer som hos vuxna. Hos barn under 6 månaders ålder är clearance för omeprazol lågt på grund av en bristande kapacitet att metabolisera omeprazol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln har observerats i studier hos råttor som behandlades med omeprazol under hela sin livstid. Dessa effekter är ett resultat av uttalad hypergastrinemi sekundärt till den minskade syraproduktionen. Liknande resultat har konstaterats vid behandling med H₂-receptorantagonister, 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 och majsstärkelse)

natriumstärkelseglykolat

natriumlaurilsulfat

povidon K30

trinatriumfosfatdodekahydrat

hypromellos

metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

trietylcitrat

natriumhydroxid

titandioxid (E171)

talk.

Kapselskalets hätta:

röd jännoxid (E172) (endast i kapslarna på 10 mg)

erytrosin (E127)

indigokarmin (E132) (endast i kapslarna på 20 mg och 40 mg)

titandioxid (E171)

renat vatten

gelatin.

Kapselns stomme:

kinolingult (E104)

erytrosin (E127)

titandioxid (E171)
renat vatten
gelatin.

Trycksvärta:

shellack
polyvinylpyrrolidon
propylenglykol
natriumhydroxid
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Tablettburkar:

10 mg och 40 mg: hållbarhet efter första öppnandet är 50 dygn.
20 mg: hållbarhet efter första öppnandet är 56 dygn.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackningar: Förvaras vid högst 30 °C, i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tablettburkar: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tablettburkar av HDPE försedda med säkerhetskapsyler av polypropylen (innehåller torkmedel).

Blisterförpackningar av aluminium/aluminium.

10 mg: 2, 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 och 100 (2 x 50) kapslar.

20 mg: 2, 7, 14, 28, 50, 56, 100, 100 (2 x 50), 250 och 500 (2 x 250) kapslar.

40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 och 100 (2 x 50) kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 17463

20 mg: 16816

40 mg: 17464

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10 mg och 40 mg: 27.1.2003

20 mg: 13.5.2002

Datum för den senaste förnyelsen:

23.3.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.8.2023