

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OMEFİX® 20 mg Mikropellet Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir mikropellet kapsül;

Etkin madde:

Omeprazol.....20 mg.

Yardımcı madde(ler):

Mannitol (E 421).....161.5 mg

Laktoz..... 8.0 mg

Sodyum lauril sülfat..... 0.5 mg

Disodyum hidrojen fosfat..... 0.8 mg

"Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız."

3. FARMASÖTİK FORM

OMEFİX pembe-beyaz renkli opak 2 no'lu jelatin kapsülde beyaz pelletlerdir.

OMEFİX 14 adet mikropellet kapsül içeren ağız silikajel nem çekici kapsül içeren plastik kapaklı, plastik şişede bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Omeprazol;

Yetişkinlerde

- Duodenum ülserinin tedavisinde
- Tekrarlayan duodenum ülserinin önlenmesinde
- Gastrik ülserlerin tedavisinde
- Tekrarlayan gastrik ülserlerin önlenmesinde
- Uygun antibiyotikler ile kombinasyonu peptik ülser hastalığındaki *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) endikasyonunda
- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı ile ilişkili gastrik ve duodenum ülserlerinin tedavisinde
- Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımı ile ilişkili gastrik ve duodenum ülserlerinin önlenmesinde

- Reflü özofajiti tedavisinde
- İyileşmiş reflü özofajiti olan hastaların uzun süreli idame tedavisinde
- Gasfro-özofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) semptomatik tedavisinde
- Zollinger-Ellison sendromunun tedavisinde

Çocuklarda

1 yaşından büyük ve ≥ 10 kg olan çocuklarda

- Reflü özofajit tedavisinde
- GÖRH'de mide yanması ve asit regürjitasyonunun semptomatik tedavisinde

4 yaşından büyük çocuklar ve adölesanlarda

- Antibiyotiklerle kombinasyonu *H. pylori* ile ilişkili duodenum ülserinin tedavisinde endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerdeki pozoloji

Duodenum ülserlerinin tedavisi

Aktif duodenum ülseri olan hastalarda önerilen doz günde bir defa 20 mg'dır. Çoğu hastada iyileşme iki hafta içerisinde gerçekleşir. İlk doz rejiminden sonra tamamen iyileşmeyen hastalar için, iyileşme genellikle bir sonraki iki haftalık tedavi periyodundan sonra meydana gelir. Tedaviye zayıf yanıt veren duodenum ülserli hastalarda günde bir defa 40 mg OMEFİX önerilmektedir ve iyileşme genellikle dört hafta içerisinde olur.

Tekrarlanan duodenum ülserlerinin önlenmesi

H. pylori negatif hastalarda nüks eden duodenum ülserinin önlenmesinde veya *H. Pylori* eradikasyonunun mümkün olmadığına önerilen doz, günde bir defa 20 mg'dır. Bazı hastalarda günde bir defa 10 mg yeterli olabilir. Tedavi başarısız olursa doz 40 mg'a artırılabilir.

Gastrik ülserlerinin tedavisi

Önerilen günlük doz günde bir defa 20 mg'dır. Çoğu hastada iyileşme dört hafta içerisinde gerçekleşir. İlk doz rejiminden sonra tamamen iyileşmeyen hastalar için, iyileşme genellikle bir sonraki dört haftalık tedavi periyodundan sonra meydana gelir. Tedaviye zayıf yanıt veren gastrik ülserli hastalarda günde bir defa 40 mg omeprazol önerilmektedir ve iyileşme genellikle sekiz hafta içerisinde olur.

Tekrarlayan gastrik ülserlerin önlenmesi

Tedaviye zayıf yanıt veren gastrik ülserli hastalarda nüksün önlenmesi için önerilen doz günde bir defa 20 mg'dır. Gerekirse doz günde bir defa 40 mg'a arttırılabilir.

*Peptik ülser hastalığında *H. pylori* eradikasyonu*

H. pylori'nin eradikasyonu için antibiyotik seçiminde hastanın ilaç toleransı göz önünde bulundurulmalıdır ve ulusal, bölgesel ve lokal direnç verileri ve tedavi kılavuzları dikkate alınmalıdır.

- 20 mg omeprazol + 500 mg klaritromisin + 1000 mg amoksisilin, bir hafta boyunca her biri günde iki defa veya
- 20 mg omeprazol + 250 mg klaritromisin (alternatif olarak 500 mg) + 400 mg metronidazol (veya 500 mg metronidazol veya 500 mg tinidazol), bir hafta boyunca her biri günde iki defa veya
- Günde bir defa 40 mg OMEFIX ile birlikte bir hafta boyunca her biri günde üç defa 500 mg amoksisilin ve 400 mg metronidazol (veya 500 mg metronidazol veya 500 mg tinidazol).

Her bir tedavi rejiminde eğer hasta yine *H.pylori* pozitif ise, tedavi tekrarlanabilir.

NSAİİ kullanımı ile ilişkili gastrik ve duodenum ülserlerinin tedavisi

NSAİİ kullanımı ile ilişkili gastrik ve duodenum ülserlerinin tedavisi için, önerilen doz günde bir defa 20 mg'dır. Çoğu hastada iyileşme dört hafta içerisinde gerçekleşir. İlk tedaviden sonra tamamen iyileşmemiş olan hastalar için, iyileşme genellikle bir sonraki dört haftalık tedavi periyodunda olur.

Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımı ile ilişkili gastrik ve duodenum ülserlerinin önlenmesi

Risk altındaki hastalarda (yaş > 60, gastrik ve duodenum ülser geçmişi, üst GI kanama geçmişi) NSAİİ kullanımı ile ilişkili gastrik veya duodenum ülserlerinin önlenmesi için, önerilen doz günde bir defa 20 mg'dır.

Reflü özofajit tedavisi

Önerilen doz günde bir defa 20 mg'dır. Çoğu hastada iyileşme dört hafta içerisinde gerçekleşir. İlk tedaviden sonra tamamen iyileşmemiş olan hastalar için, iyileşme genellikle bir sonraki dört haftalık tedavi periyodunda olur.

Şiddetli özofajiti olan hastalarda günde bir defa 40 mg önerilmektedir ve iyileşme genellikle sekiz hafta içerisinde gerçekleşir.

İyileşmiş reflü özofajiti olan hastaların uzun süreli idame tedavisi

İyileşmiş reflü özofajiti olan hastaların uzun süreli idame tedavisi için önerilen doz günde bir defa 10 mg'dır. Gerekirse, doz günde bir defa 20-40 mg'a artırılabilir.

GÖRH'nin semptomatik tedavisi

Önerilen doz günlük 20 mg'dır. Hastalar günlük 10 mg dozuna da yeterince yanıt verebilir ve bu nedenle bireysel doz ayarlaması değerlendirilmelidir.

Günlük 20 mg omeprazol dozu ile dört haftalık tedavi sonrasında semptom kontrolü yapılamaz ise tekrar bir inceleme önerilmektedir.

Zollinger-Ellison sendromunun tedavisi

Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda doz hastaya göre ayarlanmalıdır ve tedaviye klinik olarak endike olduğu sürece devam edilmelidir. Önerilen başlangıç dozu günlük 60 mg'dır. Şiddetli ve diğer tedavilere yeterli yanıt vermeyen tüm hastalar etkili bir şekilde kontrol edilmiştir ve %90'dan fazla hasta günlük 20-120 mg'da tutulmuştur. Dozlar günlük 80 mg'ı aşarsa doz bölünmeli ve günde iki defa olarak verilmelidir.

Uygulama şekli:

OMEFIX kapsüllerin sabah, tercihen aç karnına ve bütün olarak yarım bardak su ile alınması önerilmektedir. Kapsüller çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Yutma güçlüğü olan hastalar ve yarı katı gıda içebilen veya yutabilen çocuklar için

Hastalar, kapsülü açıp içeriğini yarım bardak su ile yutabilir veya içeriği kısmen asidik bir sıvıya (örneğin meyve suyu, elma suyu veya gazsız su) ya da elma püresi içine karıştırarak da alabilirler. Hastaların bu dispersiyonu hemen (veya 30 dakika içerisinde) içmeleri ve ilacı içmeden hemen önce karıştırmaları ve yarım bardak su ile çalkalanarak tekrar içmeleri önerilmektedir.

Alternatif olarak hastalar kapsülü emebilir ve yarım bardak su ile pelletleri yutabilir. Enterik kaplı pelletler çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciler yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük 10-20 mg doz yeterli olabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon :

1 yaşından büyük ve ≥ 10 kg olan çocuklarda

Reflü özofajit tedavisi

GÖRH'de mide yanması ve asit regürjitasyonunun semptomatik tedavisi

Önerilen pozoloji aşağıdaki gibidir:

Yaş	Ağırlık	Pozoloji
≥ 1 yaş	10-20 kg	Günde bir defa 10 mg. Gerekirse doz günde bir defa 20 mg'a artırılabilir.
≥ 2 yaş	> 20 kg	Günde bir defa 20 mg. Gerekirse doz günde bir defa 40 mg'a artırılabilir.

Reflü özofajit: Tedavi süresi 4-8 haftadır.

GÖRH'de mide yanması ve asit regürjitasyonunun semptomatik tedavisi: Tedavi süresi 2-4 haftadır. Eğer semptom kontrolü 2-4 haftalık tedavi sonrasında yapılamamış ise hasta tekrar incelenmelidir.

4 yaşından büyük çocuklar ve adölesanlarda

H. pylori ile ilişkili duodenum ülserinin tedavisi

Uygun kombinasyon tedavisi seçerken, bakteriyel direnç, tedavi süresi (en yaygın olarak 7 gün olup bazen 14 güne kadar sürebilir) ve antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ile ilgili ulusal, bölgesel ve lokal kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Tedavi bir uzman tarafından uygulanmalıdır.

Önerilen pozoloji aşağıdaki gibidir:

Ağırlık	Pozoloji
15-30 kg	İki antibiyotik ile kombinasyon: Bir hafta boyunca günde iki defa beraber alınan 10 mg omeprazol amoksisilin 25 mg/kg vücut ağırlığı ve klaritromisin 7,5 mg/kg vücut ağırlığı.
31-40 kg	İki antibiyotik ile kombinasyon: Bir hafta boyunca günde iki defa beraber alınan 20 mg omeprazol, 750 mg amoksisilin ve klaritromisin 7,5 mg/kg vücut ağırlığı.
> 40kg	İki antibiyotik ile kombinasyon: Bir hafta boyunca günde iki defa beraber alınan 20 mg omeprazol, 1 g amoksisilin ve 500 mg klaritromisin.

Geriyatrik popülasyon (> 65 yaş)

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Omeprazol, benzimidazol türevlerine veya formüldeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Diğer proton pompası inhibitörleri (PPI'ler) gibi omeprazol de nelfinavir ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Herhangi bir alarm belirtisinde (örn. önemli derecede istenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez veya melena) ve şüphelenilen ya da tanısı konmuş gastrik ülser vakalarında kötü huylu olması bertaraf edilmiş olmalıdır çünkü tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

Atazanavirin PPI'ler ile beraber kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavirin bir PPI ile kombinasyonunun kaçınılmaz olduğuna karar verirse, atazanavirin 400 mg'a kadar olan artan dozu ile 100 mg ritonavir kombinasyonunda yakın klinik izleme (örn. virüs yükü) önerilmektedir ve omeprazol 20 mg'ı aşmamalıdır.

Tüm asit bloke eden tıbbi ürünlerde olduğu gibi omeprazol, hipo- veya aklorhidri nedeniyle B₁₂ vitamini (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu durum uzun süreli tedavide vücutlarındaki B₁₂ vitamin deposu azalmış veya B₁₂ vitamini emiliminde azalma riski olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Omeprazol bir CYP2C19 inhibitörüdür. Omeprazol ile tedaviye başlarken veya tedaviyi sonlandırırken, CYP2C19 yoluyla metabolize olan ilaçlar ile olası etkileşimler değerlendirilmelidir. Klopidogrel ve omeprazol arasında bir etkileşim gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşimin klinik ilişkisi belirsizdir. Bir önlem olarak omeprazol ile klopidogrel'in eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Hipomagnezemi:

PPİ'ler ile en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar tetani, aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPİ tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPİ'leri digoksin gibi ilaçlar yada hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn: diüretikler) birlikte alan hastalar için sağlık mesleği mensupları PPİ tedavisine başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip edebilirler.

Kemik kırığı:

Yayımlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, PPİ tedavisinin kalça, el bileği ya da omurgada osteoporozla bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPİ tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPİ tedavisini almalıdırlar.

Gözlemsel çalışmalar, PPİ'lerin genel kırık riskini %10-40 oranında artırabileceğini önermektedir. Bu artışın bir kısmı, diğer risk faktörlerinden olabilir. Osteoporoz riski olan hastalar, güncel klinik kılavuzlara göre tedavi edilmeli ve yeterli düzeyde D vitamini ve kalsiyum almalıdır.

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPİ tedavisine ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. Monitorizasyon için) testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

Kronik hastalığı olan bazı çocukların, her ne kadar önerilmese de uzun süreli tedaviye ihtiyaçları olabilir.

PPİ'ler ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Özellikle bir yıldan fazla olanlar olmak üzere tüm uzun süreli tüm tedavilerde olduğu gibi hastalar düzenli olarak kontrol altında tutulmalıdır.

OMEFIX laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. OMEFIX, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Omeprazolün diğer ilaçların farmakokinetiğine etkisi

pH'ya bağımlı absorpsiyona sahip ilaçlar

Omeprazol ile tedavi süresince intragastrik asiditedeki azalma pH'ya bağımlı absorpsiyona sahip ilaçların emilimini arttırabilir veya azaltabilir.

Nelfinavir, atazanavir

Nelfinavir ve atazanavirin plazma seviyeleri, omeprazol ile eşzamanlı kullanımla azalır.

Omeprazol'ün nelfinavir ile eşzamanlı kullanımı kontendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Omeprazolün (günde bir defa 40 mg) eşzamanlı kullanımı, ortalama nelfinavir maruziyetini yaklaşık %40 oranında azaltmış ve farmakolojik olarak aktif metaboliti olan M8'in ortalama maruziyeti ise yaklaşık %75-90 oranında azalmıştır. Etkileşim ayrıca CYP2C19 inhibisyonunu da içerebilir.

Omeprazolün atazanavir ile eşzamanlı kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4). Sağlıklı kişilerde omeprazolün (günde bir defa 40 mg) 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir ile eşzamanlı kullanımı, atazanavir maruziyetinin %75 oranında azalmasına neden olmuştur. Atazanavir dozunu 400 mg'a arttırmak da omeprazolün atazanavir maruziyeti üzerindeki etkisini ortadan kaldırmamıştır. Sağlıklı kişilerde omeprazolün (günde bir defa 20 mg) 400 mg atazanavir/100 mg ritonavir ile eşzamanlı kullanımı, günde bir kez 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir ile karşılaştırıldığında, atazanavir maruziyetinde yaklaşık % 30'luk bir azalma ile sonuçlanmıştır.

Digoksin

Sağlıklı kişilerde omeprazol (günlük 20 mg) ile digoksinin birlikte kullanılması digoksinin biyoyararlanımını %10 oranında artırmıştır. Digoksin toksisitesi nadiren raporlanmıştır. Fakat, yaşlı hastalara yüksek dozla omeprazol verileceği zaman dikkat edilmelidir.

Digoksinin terapötik ilaç izlemesi bu nedenle desteklenmelidir.

Klopidogrel

Sağlıklı kişilerde yapılan çalışma sonuçları, klopidogrel (300 mg yükleme dozu/75 mg günlük idame dozu) ile omeprazol (günlük ağızdan alınan 80 mg) arasında bir farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim göstermiştir ve bu, klopidogrelin aktif metabolitine maruziyette ortalama %46'lık bir azalma ve maksimum trombosit agregasyonu inhibisyonunda (ADP ile uyarılan) ortalama %16'lık bir azalma ile sonuçlanmıştır.

Önemli kardiyovasküler olaylar bakımından omeprazolün farmakokinetik/farmakodinamik etkileşiminin klinik uygulamaları ile ilgili tutarsız veriler, hem gözlemsel hem de klinik

araştırmalarda raporlanmıştır. Bir önlem olarak, omeprazolün klopidogrel ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer ilaçlar

Posakonazol, erlotinib, ketokonazol ve itrakonazol emilimi önemli ölçüde azalmıştır, bu nedenle klinik etkinlik bozulabilir. Posakonazol ve erlotinibin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlar

Omeprazol, omeprazol'ü metabolize eden ana enzim CYP2C19'nin orta dereceli inhibitörüdür. Bu nedenle CYP2C19 ile de metabolize olan eşzamanlı alınan etkin maddelerin metabolizması azalabilir ve bu ilaçlara olan sistemik maruziyet artar. Bu gibi ilaçlara örnek R-varfarin ve diğer K vitamini antagonistleri, silostazol, diazepam ve fenitoindir.

Silostazol

Omeprazolün, 40 mg dozda sağlıklı gönüllülere verildiği çapraz geçişli bir çalışmada, silostazolün C_{maks} ve plazma-konsantasyon zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) seviyelerini sırasıyla %18 ve %26 ve aktif metabolitlerinden birinin C_{maks} ve EAA seviyelerini sırasıyla %29 ve %69 arttırdığı görülmüştür.

Fenitoin

Omeprazol tedavisine başladıktan sonra ilk iki hafta fenitoin plazma konsantrasyonunun izlenmesi önerilmektedir ve eğer fenitoin doz ayarlaması yapılmış ise, omeprazol tedavisi izlenmesi ve sonunda bir kez daha doz ayarlaması gereklidir.

Bilinmeyen mekanizma

Sakinavir

Omeprazolün sakinavir/ritonavir ile eşzamanlı kullanımı, sakinavir plazma seviyelerinde yaklaşık %70'lik bir artışa neden olmuştur. HIV enfekte hastalarda bu durum iyi tolerabilite ile ilişkilidir.

Takrolimus

Omeprazolün eşzamanlı kullanımı, takrolimusun serum seviyelerini arttırdığı raporlanmıştır. Böbrek fonksiyonu (kreatinin klirensi) ile birlikte takrolimus konsantrasyonlarını da yakından izlenmeli, gerekirse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

Metotreksat

PPİ'ler ile beraber verildiği zaman metotreksat seviyelerinin bazı hastalarda arttığı raporlanmıştır. Yüksek dozda metotreksat uygulamasında geçici olarak omeprazole ara verilmesi düşünölmelidir.

Diğer ilaçların omeprazol farmakokinetiği üzerine etkisi

CYP2C19 ve/veya CYP3A4 inhibitörleri

Omeprazol CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olduğundan CYP2C19 veya CYP3A4'ü inhibe ettikleri bilinen ilaçlar (klaritromisin ve vorikonazol gibi) omeprazolün metabolizma hızını azaltarak omeprazol serum seviyelerinde artışa neden olabilir. Eşzamanlı vorikonazol tedavisi, omeprazol etkisini iki kattan fazla arttırmıştır. Omeprazolün yüksek dozları iyi tolere edildiğinden genellikle omeprazol dozunun ayarlanması gerekmemektedir. Fakat şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve uzun süreli tedavi durumunda doz ayarlanması değerlendirilmelidir.

CYP2C19 ve/veya CYP3A4 indükleyicileri

CYP2C19 veya CYP3A4 veya her ikisini indüklediği bilinen ilaçlar (rifampisin ve St John's Wort gibi), omeprazol'ün metabolizmasını artırarak omeprazolün serum düzeylerinin azalmasına neden olabilir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü uygulayanlarda ilacın kullanımını yönünden özel bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Üç prospektif epidemiyolojik çalışma (1000'den fazla maruz kalma) sonuçları omeprazol'ün gebelik ya da fetüs/yenidoğan sağlığı üzerinde zararlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya dolum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. OMEFİX gebelikte ancak anneye sağlayacağı faydalar fetüs için potansiyel risklere üstünse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Omeprazol anne sütüne geçer, ancak terapötik dozlarda kullanıldığında çocuk üzerine etkisi olması beklenmez.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği / Fertilité üzerine etkisine dair çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OMEFİX'in araç ve makine kullanma üzerinde herhangi bir etkisinin olması beklenmemektedir. Sersemleme ve görme bozuklukları gibi yan etkiler olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu etkilerin görüldüğü hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın yan etkiler (hastaların %1-10 'unda), baş ağrısı, abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şişkinlik ve bulantı/kusmadır.

Omeprazol ile yapılan klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının görülebildiği bildirilmiş veya bunlardan şüphelenilmiştir. Ancak hiçbir doz ile bağlantılı bulunmamıştır. İstenmeyen etkiler, görülme sıklığı ve Sistem Organ Sınıfı'na göre sınıflandırılmıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni
Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları örn. ateş, anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon/şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hiponatremi
Bilinmiyor: Hipomagnezemi; şiddetli hipomagnezemi hipokalsemiye neden olabilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk
Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon, depresyon
Çok seyrek: Agresyon, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Sersemleme, parestezi, somnolans
Seyrek: Tat alma bozukluğu

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şişkinlik, bulantı/kusma
Seyrek: Ağız kuruluğu, stomatit, gastrointestinal kandidiyazis
Bilinmiyor: Mikroskopik kolit

Hepatobiliyer hastalıklar

- Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde yükselme
Seyrek: Sarılık eşlik eden veya etmeyen hepatit
Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği, daha önce karaciğer hastalığı olan hastalarda ensefalopati

Deri ve deri altı doku hastalıkları

- Yaygın olmayan: Dermatit, kaşıntı, döküntü, ürtiker
Seyrek: Alopesi, fotosensitivite
Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN)

Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

- Yaygın olmayan: Kalça, bilek veya omurga kırığı
Seyrek: Artralji, miyalji
Çok seyrek: Kas zayıflığı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

- Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

- Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

- Yaygın olmayan: Halsizlik periferel ödem
Seyrek: Aşırı terleme

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Omeprazol'un güvenliliği, 0 ila 16 yaşlarındaki asitle ilişkili hastalığı olan toplam 310 çocukta değerlendirilmiştir. 749 güne kadar şiddetli erozif özofajit için yapılan bir klinik araştırmada omeprazolün idame tedavisini alan 46 çocuktan elde edilen uzun süreli güvenlilik verileri kısıtlıdır. Advers etki profili genel olarak kısa ve uzun süreli tedavideki yetişkinlerde olduğu gibidir. Ergenlik ve gelişme döneminde omeprazol tedavisinin etkileri hakkında uzun süreli veriler bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda omeprazolün doz aşımı etkileri hakkında bilgi kısıtlıdır. Literatürde, 560 mg'a kadar olan dozlar tarif edilmiş ve 2.400 mg omeprazol'e (önerilen klinik dozun 120 katı) varan tek oral dozlarla ilgili nadir bildirimler bulunmaktadır. Bulantı, kusma sersemleme, abdominal ağrı, diyare ve baş ağrısı bildirilmiştir. Ayrıca apati, depresyon ve konfüzyonun tek başına tarif edildiği vakalar da vardır.

Tanımlanan semptomlar geçicidir ve ciddi bir sonlanım bildirilmemiştir. Eliminasyon hızı (birinci derece kinetiği) doz artışı ile değişmemiştir. Tedavi gerekirse semptomatiktir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5. 1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörleri

ATC kodu: A02BC01

Etki mekanizması

İki enantiyomerin rasemik bir karışımı olan omeprazol, mide asidi sekresyonunu yüksek oranda hedeflenmiş bir etki mekanizması yoluyla azaltır. Pariyetal hücredeki asit pompasının spesifik bir inhibitörüdür, hızlı bir şekilde etki gösterir ve günde bir defa alınan doz ile mide asit sekresyonunun tersinebilir inhibisyonu üzerinden kontrol sağlar.

Omeprazol, zayıf bir baz olup pariyetal hücre içerisinde intrasellüler kanaliküllerin yüksek oranda asidik ortamında aktif formuna çevrilir ve H^+K^+ -ATPaz enzimini (asit pompası) inhibe eder. Mide asidi oluşum prosesinin son basamağındaki bu etki doza bağımlıdır ve uyarıdan bağımsız olarak hem bazal asit sekresyonu hem de uyarılmış asit sekresyonunun inhibisyonunu oldukça etkin biçimde sağlamaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Gözlenen tüm farmakodinamik etkiler, omeprazolün asit sekresyonu üzerindeki etkisi ile açıklanabilir.

Mide asidi sekresyonuna etkisi

Günde bir defa oral yoldan alınan omeprazol ile 4 günlük tedaviyle maksimum etkisine ulaşarak gündüz ve gece gerçekleşen mide asidi sekresyonunun hızlı ve etkin inhibisyonu sağlanır. 20 mg omeprazol ile duodenum ülserli hastalarda 24 saatlik intragastik asiditesinde en az % 80'lik ortalama bir azalma korunur ve pentagastrin stimülasyonundan sonra asit tepe değerindeki ortalama azalma, uygulanan dozdan 24 saat sonra yaklaşık %70'dir.

Oral olarak alınan 20 mg omeprazol duodenum ülserli hastalarda 24 saatlik sürede ortalama 17 saat süreyle intragastrik pH'ı ≥ 3 'de tutar.

Omeprazol azalan asit sekresyonu ve intragastrik asiditenin bir sonucu olarak GÖRH olan hastalarda yemek borusunun asit maruziyetini doza bağlı olarak azaltır/normalize eder.

Asit sekresyonunun inhibisyonu, omeprazolün EAA'sı ile ilişkilidir ve belirtilen zamanda gerçek plazma konsantrasyonu değildir.

Omeprazol ile tedavi sırasında taşifilaksi gözlenmemiştir.

H. pylori üzerindeki etkisi

H. pylori duodenum ve mide ülser hastalığı dahil peptik ülser hastalığı ile ilişkilidir. *H. Pylori* gastritin gelişmesinde en önemli faktördür. Gastrik asit ile birlikte *H. pylori* peptik ülser hastalığının gelişmesindeki en önemli faktörlerdir. *H. pylori*, mide kanserinin gelişmesinde artan bir riskle ilişkili olan atrofik gastritin gelişmesinde en önemli faktördür.

Omeprazol ve antimikrobiyaller ile *H. pylori* eradikasyonu, peptik ülserlerinin iyileşmesinde yüksek hız ve uzun süreli gerileme ile ilişkilidir.

İkili tedaviler test edilmiş ve üçlü tedavilere göre daha az etkin bulunmuştur. Fakat bilinen hipersensitivitenin herhangi bir üçlü kombinasyonun kullanımını imkansız kıldığı durumlarda ikili tedavilerin kullanımı düşünülebilir.

Asit inhibisyonu ile ilişkili diğer etkiler

Uzun süreli tedaviler sırasında gastrik glandüler kistlerin görülme sıklığında bir miktar artış raporlanmıştır. Bunlar asit sekresyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıkan selim ve geri dönüşlü değişikliklerdir.

PPİ'ler dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. PPİ'ler ile tedavi *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa artırabilir.

Asit sekresyonunu inhibe eden ilaçlarla tedavi sırasında asit sekresyonunun azalmasına bağlı olarak serum gastrin düzeyi yükselir. Aynı zamanda azalan gastrik asiditeden dolayı CgA artar. Artan CgA düzeyi, nöroendokrin tümörler için araştırmaları engelleyebilir. Literatür raporları, PPİ tedavisinin CgA ölçümlerinden en az 5 gün önce durdurulması gerektiğini belirtmektedir. CgA ve gastrin düzeyleri 5 günden sonra normale dönmemiş ise ölçümler omeprazol tedavisine ara verdikten 14 gün sonra tekrarlanmalıdır.

Omeprazol ile uzun süreli tedavide, muhtemelen serum gastrin düzeyilerindeki artışa bağlı olarak bazı hastalarda (çocuklar ve yetişkinler) enterokromafin-benzeri hücrelerde (ECL) artış görülmüştür. Bu bulguların klinik önemi olmadığı düşünülmektedir.

Pediyatrik kullanım

Şiddetli reflü özofajiti olan çocuklarda (1-16 yaş) yapılmış kontrollü olmayan bir çalışmada, 0,7 ila 1,4 mg/kg arasındaki dozlarda omeprazol, olguların %90'ında özofajit düzeyini iyileştirmiş ve önemli oranda reflü semptomlarını azaltmıştır. Tek-kör bir çalışmada, klinik açıdan GÖRH tanılı 0-24 ay arasındaki çocuklar, 0,5 mg, 1,0 mg ve 1,5 mg omeprazol/kg ile tedavi edilmiştir. Kusma/regürjitasyon epizodlarının sıklığı 8 haftalık tedavinin ardından dozdan bağımsız olarak %50 oranında azalmıştır.

Çocuklarda H. pylori eradikasyonu

Randomize, çift-kör bir klinik çalışma (Heliot çalışması), iki antibiyotik (amoksisilin ve klaritromisin) ile omeprazol kombinasyonunun, gastritli, 4 yaş ve üzerindeki çocuklardaki *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinde güvenilir ve etkin olduğu sonucuna varmıştır: *H. Pylori* eradikasyon oranı omeprazol + amoksisilin + klaritromisin ile % 74,2 (23/31 hasta), amoksisilin + klaritromisin ile de % 9,4'dür (3/32 hasta). Fakat dispeptik semptomlara göre

herhangi kliniksel bir yarara dair kanıt bulunmamaktadır. Bu çalışma 4 yaşından küçük çocuklar için herhangi bir bilgiyi desteklememektedir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Omeprazol ve omeprazol magnezyum aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan kapsüller ve tabletlerde enterik kaplı granüller halinde alınır. Omeprazolün Emilimi hızlı olup doz alındıktan sonra pik plazma seviyelerine yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır. Omeprazolün Emilimi ince bağırsakta olur ve genellikle 3-6 saat içerisinde tamamlanır. Yiyeceklerle birlikte alınmasının biyoyararlanım üzerinde bir etkisi yoktur. Omeprazol'ün oral olarak tek doz verilmesinden sonra sistemik yararlanım (biyoyararlanım) yaklaşık %40'dır. Günde tek doz olarak düzenli kullanıldığında biyoyararlanımı yaklaşık %60'a yükselir.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerdeki görünür dağılım hacmi, yaklaşık 0.3 l/kg vücut ağırlıdır. Omeprazol plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Omeprazol sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Omeprazol metabolizmasının büyük bir bölümü polimorfik CYP2C19'a bağlıdır ve CYP2C19 hidroksiomeprazolün oluşumundan sorumlu olup plazmadaki en önemli metabolittir. Omeprazol'ün metabolizmasının geri kalanı başka bir spesifik izoform olan CYP3A4'e bağlıdır ve CYP3A4 plazmadaki temel metabolit olan omeprazol sülfon oluşumundan sorumludur. Omeprazol'ün CYP2C19'a olan yüksek eğiliminin bir sonucu olarak, CYP2C19 için diğer substratlar ile kompetitif bir inhibisyon ve metabolik ilaç-ilaç etkileşim olasılığı vardır. Fakat CYP3A4'e olan düşük eğilim nedeniyle, omeprazolün diğer CYP3A4 substratlarının metabolizmasını inhibe etme potansiyeli yoktur. Buna ek olarak omeprazolün ana CYP enzimleri üzerinde inhibitör etkisi yoktur.

Beyaz ırk popülasyonunun yaklaşık %3'ü ve Asyalı popülasyonun ise %15-20'sinde fonksiyonel CYP2C19 enzimi eksiktir, bunlara yavaş metabolize ediciler denir. Bu tür kişilerde omeprazol metabolizması muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalize olur. Günde tek doz tekrarlayan 20 mg omeprazol alımından sonra, ortalama EAA, yavaş metabolize edicilerde fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolize ediciler) 5 ila 10 kat daha yüksektir. Ortalama pik plazma konsantrasyonları da 3 ila 5 kat daha fazladır. Bu bulguların omeprazolün dozajına etkisi yoktur.

Eliminasyon:

Omeprazol'ün plazma eliminasyonu yarı ömrü, hem tek doz hem günde bir defa oral olarak alınan tekrarlayan doz için genellikle bir saatten kısadır. Omeprazol, doz aralıklarında tamamen plazmadan uzaklaştırılır ve günde tek doz uygulamasında birikim eğilimi göstermez.

Omeprazol'un oral dozunun neredeyse %80'i metabolitleri halinde idrarla atılır ve kalanı esas olarak safra salgısından dolayı feçesle atılmaktadır.

Omeprazol'un tekrarlanan kullanımı ile EAA artar. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan dozlardan sonra EAA'da daha çok doz orantılı bir artışa neden olmaktadır. Zaman ve doz bağımlılığı, omeprazol ve/veya metabolitlerinin (örn. sülfon) CYP2C19 enzimini inhibe etmesi nedeni ile ilk geçiş metabolizması ve sistemik klirensteki azalmaya bağlı olabilir.

Omeprazolün metabolitlerinden hiçbirinin mide asidi sekresyonuna etkisi yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda omeprazolün metabolizması bozulmuştur ve bunun sonucu olarak EAA artmıştır. Günde tek doz kullanım ile omeprazol birikim emilimi göstermez.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda, sistemik biyoyararlanım eliminasyon hızı dahil omeprazolün farmakokinetiği değişmemiştir.

Yaşlı hastalar:

Omeprazolün metabolizma hızı, yaşlı hastalarda (75-79 yaş) kısmen azalmıştır.

Pediyatrik hastalar:

1 yaşından büyük çocukların önerilen dozlar ile tedavisi sırasında, yetişkinlerle karşılaştırıldığında benzer plazma konsantrasyonları elde edilmiştir. 6 aydan daha küçük çocuklarda, omeprazol klirensi omeprazolün metabolize edilmesi için kapasitenin düşük olması nedeniyle azdır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Omeprazol ile ömür boyu tedavi edilen sıçanlarda gastrik ECL-hücre hiperplazisi ve karsinoidler gözlenmiştir. Bu değişimlere asit salgısının uzun süreli baskılara bağlı olarak gelişen hipergastrinemi neden olur. H₂-reseptör antagonistleri ve PPI'ler ile tedavi ve kısmi fundektomiden sonra da benzer bulgulara rastlanmıştır. Bu nedenle bu değişimler kullanılan ilaçlardan hiçbirinin tek başına direkt etkisine bağlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Mikropellet içeriği:

Mannitol (E 421)

Hidroksi propil selüloz

Mikrokristalin selüloz

Laktoz
Sodyum lauril sülfat
Disodyum hidrojen fosfat
Hidroksi metil selüloz
Hidroksi metil selüloz ftalat
Setil alkol

6.2.Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3.Raf ömrü

24 ay.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde saklanmalıdır.

Ambalaj açıldıktan sonra 1 ay içinde kullanılmalıdır.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı silikajel nem çekici kapsül içeren plastik kapaklı, plastik şişede 14 adet kapsül

6.6.Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Münir Şahin İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Yunus Mah. Sanayi Cad. No:22 Kartal / İstanbul
Tel: (0216) 306 62 60 (5 Hat)
Fax: (0216) 353 94 26

8. RUHSAT NUMARASI

213/41

9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2007

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-