ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Glaveral 20 mg σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει: 20 mg ομεπραζόλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:
Κάθε καψάκιο περιέχει 8 mg άνυδρης λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικό καψάκιο, σκληρό (γαστροανθεκτικό καψάκιο).

Σκληρά καψάκια ζελατίνης με ροζ χρώμα, που περιέχουν λευκά ως υπόλευκα εντεροδιαλυτά κοκκία και φέρουν την επισήμανση “HELP” στο καπάκι και στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα Glaveral καψάκια ενδείκνυνται για:

Ενήλικες
- Θεραπεία δωδεκαδακτυλικών ελκών
- Πρόληψη υποτροπής δωδεκαδακτυλικών ελκών
- Θεραπεία γαστρικών ελκών
- Πρόληψη υποτροπής γαστρικών ελκών
- Σε συνδυασμό με κατάλληλα αντιβιοτικά, εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε πεπτικό έλκος
- Θεραπεία γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με ΜΣΑΦ
- Πρόληψη από γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη που σχετίζονται με ΜΣΑΦ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου
- Θεραπεία οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση
- Μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή ασθενών με επουλωμένη οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση
- Θεραπεία συμπτωματικής γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου
- Θεραπεία συνδρόμου Zollinger-Ellison

Παιδιατρική χρήση
Παιδιά άνω του 1 έτους και ≥ 10 kg
- Θεραπεία της οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση
- Συμπτωματική θεραπεία του καύσου στομάχου και της αναγωγής οξέος σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Παιδιά και έφηβοι άνω των 4 ετών
- Σε συνδυασμό με αντιβιοτικά στη θεραπεία του δωδεκαδακτυλικού έλκους που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Ενήλικες

Θεραπεία δωδεκαδακτυλικού έλκους
Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με ενεργό δωδεκαδακτυλικό έλκος είναι Glaveral 20 mg μία φορά ημερησίως. Στους περισσότερους ασθενείς η επούλωση επέρχεται εντός δύο εβδομάδων. Για εκείνους τους ασθενείς που μπορεί να μην επιτεύχθηκε πλήρης επούλωση μετά από την αρχική θεραπεία, η επούλωση συνήθως επέρχεται κατά τη διάρκεια μίας επιπλέον περιόδου θεραπείας δύο εβδομάδων. Σε ασθενείς με χαμηλή απόκριση του δωδεκαδακτυλικού έλκους συνιστάται Glaveral 40 mg μία φορά ημερησίως και η επούλωση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε τέσσερις εβδομάδες.

Πρόληψη υποτροπής δωδεκαδακτυλικών ελκών
Για την πρόληψη υποτροπής του δωδεκαδακτυλικού έλκους σε αρνητικούς στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ασθενείς ή όταν το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δεν είναι δυνατόν να εκριζωθεί η συνιστώμενη δόση είναι Glaveral 20 mg μία φορά ημερησίως. Σε ορισμένους ασθενείς η ημερήσια δόση των 10 mg μπορεί να είναι ικανοποιητική. Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 40 mg.

Θεραπεία γαστρικών ελκών
Η συνιστώμενη δόση είναι Glaveral 20 mg μία φορά ημερησίως. Στους περισσότερους ασθενείς η επούλωση επέρχεται εντός τεσσάρων εβδομάδων. Για εκείνους τους ασθενείς που μπορεί να μην επιτεύχθηκε πλήρης επούλωση μετά από την αρχική θεραπεία, η επούλωση συνήθως επέρχεται κατά τη διάρκεια μίας επιπλέον περιόδου θεραπείας τεσσάρων εβδομάδων. Σε ασθενείς με φτωχή απόκριση του γαστρικού έλκους συνιστάται Glaveral 40 mg μία φορά ημερησίως και η επούλωση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε οκτώ εβδομάδες.

Πρόληψη υποτροπής γαστρικών ελκών
Για την πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς με χαμηλή απόκριση γαστρικού έλκους η συνιστώμενη δόση είναι Glaveral 20 mg μία φορά ημερησίως. Εάν χρειάζεται η δόση μπορεί να αυξηθεί σε Glaveral 40 mg μία φορά ημερησίως.

Εκρίζωση του Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού *σε πεπτικά έλκη*
Για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού η επιλογή των αντιβιοτικών πρέπει να βασίζεται στην ανοχή στα φάρμακα του κάθε ασθενούς, και να λαμβάνονται σε συμφωνία με τα εθνικά, τοπικά δεδομένα ανθεκτικότητας και τις οδηγίες θεραπείας.

- Glaveral 20 mg + κλαριθρομυκίνη 500 mg + αμοξυκιλλίνη 1.000 mg, το καθένα δύο φορές ημερησίως για μία εβδομάδα, ή
- Glaveral 20 mg + κλαριθρομυκίνη 250 mg (εναλλακτικά 500 mg) + μετρονιδαζόλη 400 mg (ή 500 mg ή τινιδαζόλη 500 mg), το καθένα δύο φορές ημερησίως για μία εβδομάδα, ή
- Glaveral 40 mg (2 καψάκια) μία φορά ημερησίως με αμοξυκιλλίνη 500 mg και μετρονιδαζόλη 400 mg (ή 500 mg ή τινιδαζόλη 500 mg), και τα δύο τρεις φορές την ημέρα για μία εβδομάδα.

Σε κάθε δοσολογικό σχήμα, αν ο ασθενής εξακολουθεί να είναι θετικός στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η θεραπεία μπορεί να επαναληφθεί.

Θεραπεία γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με ΜΣΑΦ
Για τη θεραπεία των γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με ΜΣΑΦ, η συνιστώμενη δόση είναι Glaveral 20 mg μία φορά ημερησίως. Στους περισσότερους ασθενείς η επούλωση επέρχεται μέσα σε τέσσερις εβδομάδες. Για εκείνους τους ασθενείς που μπορεί να μην επιτευχθεί πλήρης επούλωση μετά την αρχική θεραπεία, η επούλωση συνήθως επέρχεται κατά τη διάρκεια μίας επιπλέον περιόδου θεραπείας τεσσάρων εβδομάδων.

Πρόληψη γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με ΜΣΑΦ σε ασθενείς υψηλού

κινδύνου
Για την πρόληψη των γαστρικών ελκών ή των δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με ΜΣΑΦ, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ηλικία >60, προηγούμενο ιστορικό γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών, προηγούμενο ιστορικό αιμορραγίας του ανωτέρου πεπτικού) η συνιστώμενη δόση είναι Glaveral 20 mg μία φορά ημερησίως.

Θεραπεία οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση
Η συνιστώμενη δόση είναι Glaveral 20 mg μία φορά ημερησίως. Στους περισσότερους ασθενείς η επούλωση επέρχεται μέσα σε τέσσερις εβδομάδες. Για εκείνους τους ασθενείς που μπορεί να μην επιτεύχθηκε πλήρης επούλωση μετά την αρχική θεραπεία, η επούλωση συνήθως επέρχεται κατά τη διάρκεια μίας επιπλέον περιόδου θεραπείας τεσσάρων εβδομάδων.

Σε ασθενείς με σοβαρή οισοφαγίτιδα συνιστάται Glaveral 40 mg μία φορά ημερησίως και η επούλωση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε οκτώ εβδομάδες.

Μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή ασθενών με επουλωμένη οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση
Για μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή ασθενών με επουλωμένη οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg ομεπραζόλης μία φορά ημερησίως. Εάν χρειάζεται, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 20-40 mg ομεπραζόλης μία φορά ημερησίως.

Θεραπεία συμπτωματικής γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης
Η συνιστώμενη δόση είναι Glaveral 20 mg ημερησίως. Οι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν ικανοποιητικά σε 10 mg ημερησίως, και ως εκ τούτου πρέπει να εξεταστεί η ατομική προσαρμογή των δόσεων.

Εάν δεν έχει επιτευχθεί έλεγχος των συμπτωμάτων μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας με Glaveral 20 mg ημερησίως, συνιστάται περαιτέρω εξέταση.

Θεραπεία συνδρόμου Zollinger-Ellison
Σε ασθενείς με σύνδρομο Zollinger-Ellison η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά και η θεραπεία να συνεχίζεται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι Glaveral 60 mg ημερησίως. Όλοι οι ασθενείς με σοβαρή νόσο και μη ικανοποιητική απόκριση σε άλλες θεραπείες έχουν ελεγχθεί αποτελεσματικά και περισσότερο από 90% των ασθενών συντηρούνται με δόσεις των Glaveral 20-120 mg ημερησίως. Όταν η δόση υπερβαίνει τα Glaveral 80 mg ημερησίως, η δόση πρέπει να μοιράζεται και να λαμβάνεται δύο φορές ημερησίως.

<u>*Παιδιατρικός πληθυσμός*</u>

<u>*Παιδιά άνω του 1 έτους και ≥ 10 kg*</u>
Θεραπεία οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση
Συμπτωματική θεραπεία του καύσου στομάχου και της αναγωγής οξέος στην γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Οι συνιστώμενες δοσολογίες είναι ως ακολούθως:

Ηλικία	Βάρος	Δοσολογία
≥1 έτος	10-20 kg	10 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 20 mg μία φορά ημερησίως εάν χρειαστεί
≥2 έτη	>20 kg	20 mg μία φορά ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 40 mg μία φορά ημερησίως εάν χρειαστεί

Οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση: Η διάρκεια της θεραπείας είναι 4-8 εβδομάδες.

Συμπτωματική θεραπεία του καύσου στομάχου και της αναγωγής οξέος στην γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση: Η διάρκεια της θεραπείας είναι 2-4 εβδομάδες. Εάν ο έλεγχος των συμπτωμάτων δεν

έχει επιτευχθεί μετά από 2-4 εβδομάδες ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε περαιτέρω εξετάσεις.

Παιδιά και έφηβοι άνω των 4 ετών
Θεραπεία του δωδεκαδακτυλικού έλκους που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
Όταν επιλέγεται κατάλληλος συνδυασμός θεραπείας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίσημη εθνική, τοπική οδηγία που αφορά στη βακτηριακή ανθεκτικότητα, τη διάρκεια της θεραπείας (συνήθως 7 ημέρες αλλά μερικές φορές μέχρι και 14 ημέρες), και τη κατάλληλη χρήση αντιβακτηριδιακών παραγόντων.

Η θεραπεία πρέπει να επιβλέπεται από ειδικευμένο γιατρό.

Οι συνιστώμενες δοσολογίες είναι ως ακολούθως:

Βάρος	Δοσολογία
15-30 kg	Συνδυασμός με δύο αντιβιοτικά: Glaveral 10 mg, αμοξυκιλλίνη 25 mg/kg βάρους σώματος και κλαριθρομυκίνη 7,5 mg/kg βάρους σώματος χορηγούνται ταυτόχρονα δύο φορές ημερησίως για μία εβδομάδα.
31-40 kg	Συνδυασμός με δύο αντιβιοτικά: Glaveral 20 mg, αμοξυκιλλίνη 750 mg και κλαριθρομυκίνη 7,5 mg/kg βάρους σώματος χορηγούνται ταυτόχρονα δύο φορές ημερησίως για μία εβδομάδα.
>40 kg	Συνδυασμός με δύο αντιβιοτικά: Glaveral 20 mg, αμοξυκιλλίνη 1 g και κλαριθρομυκίνη 500 mg χορηγούνται ταυτόχρονα δύο φορές ημερησίως για μία εβδομάδα.

Ειδικοί πληθυσμοί
Νεφρική ανεπάρκεια
Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια
Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία μία ημερήσια δόση των 10-20 mg μπορεί να είναι ικανοποιητική (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι
Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Μέθοδος χορήγησης
Τα Glaveral καψάκια συνιστάται να λαμβάνονται το πρωί και να καταπίνονται ολόκληρα με μισό ποτήρι νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

Για ασθενείς με δυσκολίες κατάποσης και παιδιά που μπορούν να πιούν ή να καταπιούν ημίρρευστες τροφές.
Οι ασθενείς μπορούν να ανοίξουν τα καψάκια και να καταπιούν το περιεχόμενο με μισό ποτήρι νερό ή μετά από ανάμιξη του περιεχομένου με ένα ελαφρώς όξινο υγρό π.χ. χυμό φρούτου ή κομπόστα μήλου, ή με μη-ανθρακούχο νερό. Πρέπει να γίνει σύσταση στους ασθενείς ότι το μίγμα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως (ή μέσα σε 30 λεπτά) και πάντα να αναδεύεται ακριβώς πριν την πόση και να ξεπλένεται με μισό ποτήρι νερό.

Εναλλακτικά, οι ασθενείς μπορούν να διαλύσουν το καψάκιο στο στόμα και να καταπιούν τα κοκκία με μισό ποτήρι νερό. Τα εντεροδιαλυτά κοκκία δεν πρέπει να μασηθούν.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, τα υποκατεστημένα βενζιμιδαζόλια ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ομεπραζόλη όπως και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με νελφιναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρουσία κάποιων προειδοποιητικών συμπτωμάτων (π.χ. σημαντική ακούσια απώλεια βάρους, υποτροπιάζων έμετος, δυσφαγία, αιματέμεση ή μέλαινα) και όταν υπάρχει υποψία ή παρουσία γαστρικού έλκους, πρέπει να αποκλείεται η κακοήθεια, καθώς η θεραπεία μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα και να καθυστερήσει τη διάγνωση.

Δε συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση αταζαναβίρης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (βλέπε παράγραφο 4.5). Εάν ο συνδυασμός αταζαναβίρης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (π.χ. ιικό φορτίο) σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Η ομεπραζόλη δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg.

Η ομεπραζόλη, όπως όλα τα φάρμακα αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης B_{12} (κυανοκοβαλαμίνη) λόγω της υπο- ή αχλωρυδρίας. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μειωμένες αποθήκες ή αυξημένο κίνδυνο για μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης B_{12} σε περίπτωση μακροχρόνιας θεραπείας.

Η ομεπραζόλη είναι αναστολέας του CYP2C19. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με ομεπραζόλη, πρέπει να εξετάζεται η ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C19. Αλληλεπίδραση παρατηρείται μεταξύ κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.5). Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι αμφίβολη. Προληπτικά, η ταυτόχρονη χρήση ομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης πρέπει να αποθαρρύνεται.

Σοβαρή υπομαγνησιαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, όπως ομεπραζόλη για τουλάχιστον τρεις μήνες, και στις περισσότερες περιπτώσεις, για ένα χρόνο. Σοβαρά συμπτώματα υπομαγνησιαιμίας όπως κόπωση, τετανία, παραλήρημα, σπασμοί, ζάλη και κοιλιακή αρρυθμία μπορεί να εμφανισθούν, αλλά μπορεί να ξεκινήσουν ύπουλα και να αγνοηθούν. Στην πλειονότητα των προσβεβλημένων ασθενών, η υπομαγνησιαιμία βελτιώθηκε μετά την αναπλήρωση του μαγνησίου και τη διακοπή του αναστολέα αντλίας πρωτονίων.
Για τους ασθενείς που αναμένεται να έχουν παρατεταμένη θεραπεία ή που λαμβάνουν αναστολείς αντλίας πρωτονίων με διγοξίνη ή φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησιαιμία (π.χ. διουρητικά), οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάζουν την πιθανότητα μέτρησης των επιπέδων μαγνησίου πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς αντλίας πρωτονίων και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ) περιλαμβανομένων σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), και οξεία γενικευμένη εξανθηματώδης φλύκταινα (AGEP), οι οποίες μπορεί να γίνουν απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια και σπάνια, αντίστοιχα σε συνδυασμό με θεραπεία με ομεπραζόλη.

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ιδίως αν χρησιμοποιηθούν σε υψηλές δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα (>1 έτους), μπορεί να αυξήσουν ελαφρώς τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, καρπού και σπονδυλικής στήλης, κυρίως σε ηλικιωμένους ή παρουσία άλλων καταγεγραμμένων παραγόντων κινδύνου. Οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να αυξήσουν τον συνολικό κίνδυνο κατάγματος κατά 10-40%. Μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς σε κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να λαμβάνουν μέριμνα, σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες και θα πρέπει να έχουν επαρκή πρόσληψη της βιταμίνης D και ασβεστίου.

<u>Νεφρική δυσλειτουργία</u>

Έχει παρατηρηθεί οξεία διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ομεπραζόλη, η οποία μπορεί να προκύψει οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ομεπραζόλη (βλ. παράγραφο 4.8). Η οξεία διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια.

Η ομεπραζόλη θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση πιθανολογούμενης οξείας διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας και θα πρέπει να ξεκινήσει πάραυτα κατάλληλη θεραπεία.

Υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος (ΥΔΕΛ)
Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων σχετίζονται με πολύ σπάνια περιστατικά υποξέος δερματικού ερυθηματώδους λύκου. Εάν παρατηρηθούν βλάβες, ιδίως σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο, συνοδευόμενες από αρθραλγία, ο ασθενής πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική βοήθεια και οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης του Glaveral. Η εμφάνιση υποξέος δερματικού ερυθηματώδους λύκου μετά από τη χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο υποξέος δερματικού ερυθηματώδους λύκου με άλλους αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

Επίδραση στις εργαστηριακές εξετάσεις
Το αυξημένο επίπεδο χρωμογρανίνης Α (CgA) μπορεί να επηρεάσει τις εξετάσεις για νευροενδοκρινικούς όγκους. Για να αποφευχθεί αυτή η επιρροή, θα πρέπει, η θεραπεία με ομεπραζόλη, να σταματά τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τις CgA μετρήσεις (βλέπε παράγραφο 5.1). Εάν οι τιμές της CgA και της γαστρίνης δεν επανέλθουν εντός του εύρους των τιμών αναφοράς μετά την αρχική μέτρηση, οι μετρήσεις πρέπει να επαναληφθούν 14 ημέρες μετά τη διακοπή της χρήσης αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

Μερικά παιδιά με χρόνιες παθήσεις μπορεί να χρειαστούν μακροχρόνια θεραπεία παρόλο που δεν ενδείκνυται.

Το Glaveral περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από *Salmonella* και *Campylobacter* και σε νοσηλευόμενους ασθενείς πιθανώς επίσης από *Clostridium difficile* (βλέπε παράγραφο 5.1).

Όπως σε όλες τις μακροχρόνιες θεραπείες, ειδικά όταν ξεπερνούν σε διάρκεια τον 1 χρόνο θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό τακτική επίβλεψη.

Τα Glaveral καψάκια περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις της ομεπραζόλης στη φαρμακοκινητική άλλων δραστικών ουσιών.

Δραστικές ουσίες με απορρόφηση που εξαρτάται από το pH.
Η μειωμένη ενδογαστρική οξύτητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ομεπραζόλη μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την απορρόφηση των δραστικών ουσιών με απορρόφηση που εξαρτάται από το γαστρικό pH.

Νελφιναβίρη, αταζαναβίρη
Τα επίπεδα νελφιναβίρης και αταζαναβίρης στο πλάσμα μειώνονται σε περίπτωση συγχορήγησης με ομεπραζόλη.

Ταυτόχρονη χορήγηση ομεπραζόλης με νελφιναβίρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Συγχορήγηση ομεπραζόλης (40 mg μία φορά ημερησίως) μείωσε τη μέση έκθεση νελφιναβίρης κατά

40% περίπου και η μέση έκθεση του φαρμακολογικά δραστικού μεταβολίτη M8 μειώθηκε κατά 75-90% περίπου. Η αλληλεπίδραση μπορεί επίσης να εμπλέκει την αναστολή του CYP2C19.

Ταυτόχρονη χορήγηση ομεπραζόλης με αταζαναβίρη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Συγχορήγηση ομεπραζόλης (40 mg μία φορά ημερησίως) και αταζαναβίρης 300 mg/ριτοναβίρης 100 mg σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα 75% μείωση της έκθεσης αταζαναβίρης. Αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης στα 400 mg δεν αντιστάθμισε την επίδραση της ομεπραζόλης στην έκθεση αταζαναβίρης. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (20 mg μία φορά ημερησίως) με αταζαναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 30% περίπου στην έκθεση αταζαναβίρης σε σύγκριση με αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg μία φορά ημερησίως.

Διγοξίνη
Ταυτόχρονη θεραπεία με ομεπραζόλη (20 mg ημερησίως) και διγοξίνη σε υγιή άτομα αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης κατά 10%. Τοξικότητα διγοξίνης σπάνια έχει αναφερθεί. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η ομεπραζόλη χορηγείται σε υψηλές δόσεις σε ηλικιωμένα άτομα. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να ενισχύεται η θεραπευτική παρακολούθηση (TDM) της διγοξίνης.

Κλοπιδογρέλη
Αποτελέσματα από μελέτες σε υγιή άτομα έχουν δείξει μια φαρμακοκινητική (PK)/φαρμακοδυναμική (PD) αλληλεπίδραση μεταξύ κλοπιδογρέλης (300 mg δόση εφόδου/75 mg ημερήσια δόση συντήρησης) και ομεπραζόλης (80 mg από του στόματος ημερησίως) έχοντας ως αποτέλεσμα μειωμένη έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης κατά μέσο όρο 46% και μειωμένη μέγιστη αναστολή της (ADP επαγόμενης) συσσώρευσης αιμοπεταλίων κατά μέσο όρο 16%.

Έχει αναφερθεί ασυμφωνία δεδομένων επί των κλινικών επιπλοκών της PK/PD αλληλεπίδρασης της ομεπραζόλης σε όρους μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων από μελέτες παρατήρησης και κλινικές μελέτες. Προληπτικά, η ταυτόχρονη χρήση ομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης πρέπει να αποθαρρύνεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλες δραστικές ουσίες
Η απορρόφηση ποζακοναζόλης, ερλοτινίμπης, κετοκοναζόλης και ιτρακοναζόλης μειώνεται σημαντικά και έτσι η κλινική αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι επηρεασμένη. Για την ποζακοναζόλη και την ερλοτινίμπη η ταυτόχρονη χρήση πρέπει να αποφεύγεται.

Δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP2C19
Η ομεπραζόλη είναι ήπιος αναστολέας του CYP2C19, το κύριο ένζυμο μεταβολισμού της ομεπραζόλης. Έτσι, ο μεταβολισμός συνεπακόλουθων δραστικών ουσιών που επίσης μεταβολίζονται από το CYP2C19, μπορεί να είναι μειωμένος και η συστηματική έκθεση σε αυτές τις ουσίες αυξημένη. Παράδειγμα τέτοιων ουσιών είναι η R-βαρφαρίνη και άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, η σιλοσταζόλη, η διαζεπάμη και η φαινυτοΐνη.

Σιλοσταζόλη
Η ομεπραζόλη χορηγούμενη σε δόσεις των 40 mg σε υγιή άτομα σε μία διασταυρούμενη μελέτη, αύξησε το C_{max} και AUC για την σιλοσταζόλη κατά 18% και 26% αντίστοιχα, και για έναν από τους δραστικούς μεταβολίτες της κατά 29% και 69% αντίστοιχα.

Φαινυτοΐνη
Συνιστάται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης φαινυτοΐνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με ομεπραζόλη και, αν έχει γίνει προσαρμογή της δόσης της φαινυτοΐνης, πρέπει να λάβει χώρα παρακολούθηση και περαιτέρω προσαρμογή της δόσης μετά το πέρας της θεραπείας με ομεπραζόλη.

Άγνωστοι μηχανισμοί

Σακουιναβίρη
Ταυτόχρονη χορήγηση ομεπραζόλης με σακουιναβίρη/ριτοναβίρη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση στα επίπεδα του πλάσματος μέχρι και 70% περίπου για την σακουιναβίρη σε συνδυασμό με καλή ανοχή

σε ασθενείς με HIV μόλυνση.

Ταχρόλιμους
Ταυτόχρονη χορήγηση ομεπραζόλης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της ταχρόλιμους στον ορό. Θα πρέπει να εφαρμόζεται ενισχυμένη παρακολούθηση της συγκέντρωσης ταχρόλιμους καθώς και της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης), και να προσαρμόζεται η δόση της ταχρόλιμους αν χρειάζεται.

Μεθοτρεξάτη
Σε ορισμένους ασθενείς έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων της μεθοτρεξάτης όταν συγχορηγείται μαζί με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Σε χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί μια παροδική διακοπή της ομεπραζόλης.

Επιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στη φαρμακοκινητική της ομεπραζόλης

Αναστολείς του CYP2C19 και/ή του CYP3A4
Καθώς η ομεπραζόλη μεταβολίζεται μέσω των CYP2C19 και CYP3A4, δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP2C19 ή το CYP3A4 (όπως η κλαριθρομυκίνη και η βορικοναζόλη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα ομεπραζόλης στον ορό διότι μειώνεται ο ρυθμός μεταβολισμού της ομεπραζόλης. Ταυτόχρονη θεραπεία με βορικοναζόλη είχε ως αποτέλεσμα περισσότερο από διπλάσια έκθεση στην ομεπραζόλη. Καθώς υψηλές δόσεις ομεπραζόλης ήταν καλά ανεκτές, γενικώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ομεπραζόλης. Ωστόσο, πρέπει να εξεταστεί η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και αν ενδείκνυται μακροχρόνια θεραπεία.

Επαγωγείς του CYP2C19 και/ή του CYP3A4
Δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι διεγείρουν το CYP2C19 ή το CYP3A4 ή και τα δύο (όπως η ριφαμπικίνη και το St John's wort (σπαθόχορτο)) μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένα επίπεδα ομεπραζόλης στον ορό αυξάνοντας το ρυθμό μεταβολισμού της ομεπραζόλης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Αποτελέσματα από τρεις διερευνητικές επιδημιολογικές μελέτες (περισσότερα από 1.000 αποτελέσματα έκθεσης) δεν υποδεικνύουν ανεπιθύμητες ενέργειες της ομεπραζόλης στην κύηση ή την υγεία του εμβρύου/νεογέννητου παιδιού. Η ομεπραζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός
Η ομεπραζόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά δε φαίνεται να επηρεάζει το παιδί όταν λαμβάνεται σε θεραπευτικές δόσεις.

Γονιμότητα
Μελέτες σε πειραματόζωα με το ρακεμικό μίγμα της ομεπραζόλης, χορηγούμενης μέσω από του στόματος χορήγησης, δεν υποδεικνύουν επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Glaveral δεν έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη και οπτικές διαταραχές μπορεί να συμβούν (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν αυτό συμβεί, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας
Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (1-10% των ασθενών) είναι κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός και ναυτία/έμετος.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ) συμπεριλαμβανομένων σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) , φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), και οξεία γενικευμένη εξανθηματώδης φλύκταινα (AGEP), έχουν αναφερθεί σε συσχέτιση με θεραπεία με ομεπραζόλη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν εξακριβωθεί ή υποψιαστεί από κλινικές μελέτες για την ομεπραζόλη και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Καμία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δε φάνηκε να είναι δοσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταρτίζονται στην παρακάτω λίστα κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος (ΚΟΣ). Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100, <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

ΚΟΣ/συχνότητα	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες:	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Πολύ σπάνιες:	Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας π.χ. πυρετός, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Σπάνιες:	Υπονατριαιμία
Μη γνωστές:	Υπομαγνησιαιμία, σοβαρή υπομαγνησιαιμία μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαιμία Υπομαγνησιαιμία μπορεί να συσχετίζεται με την υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αϋπνία
Σπάνιες:	Διέγερση, σύγχυση, κατάθλιψη
Πολύ σπάνιες:	Επιθετικότητα, παραισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ζάλη, παραισθησία, υπνηλία
Σπάνιες:	Διαταραχή της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές	
Σπάνιες:	Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές:	Ίλιγγος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Σπάνιες:	Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία/έμετος Πολύποδες αδενίων θόλου (καλοήθεις)
Σπάνιες:	Ξηροστομία, στοματίτιδα, γαστρεντερική καντιντίαση
Μη γνωστές:	Μικροσκοπική κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Σπάνιες:	Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο
Πολύ σπάνιες:	Ηπατική ανεπάρκεια, εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νόσο του ήπατος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές:	Δερματίτιδα, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
Σπάνιες:	Αλωπεκία, φωτοευαισθησία και οξεία γενικευμένη εξανθηματώδης φλύκταινα, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα

	(DRESS)
Πολύ σπάνιες:	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Μη γνωστές	Υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές:	Κάταγμα ισχίου, καρπού ή σπονδυλικής στήλης
Σπάνιες:	Αρθραλγία, μυαλγία
Πολύ σπάνιες:	Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Σπάνιες:	Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα (με πιθανή εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Πολύ σπάνιες:	Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές:	Αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα
Σπάνιες:	Αυξημένη εφίδρωση

Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια της ομεπραζόλης έχει αξιολογηθεί σε σύνολο 310 παιδιών ηλικίας 0 έως 16 ετών με νόσο σχετιζόμενη με υπεροξύτητα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας με παρατεταμένη θεραπεία από 46 παιδιά τα οποία έλαβαν θεραπεία συντήρησης με ομεπραζόλη κατά τη διάρκεια κλινικής μελέτης για σοβαρή διαβρωτική οισοφαγίτιδα έως και 749 ημέρες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικώς το ίδιο με των ενηλίκων τόσο σε βραχυπρόθεσμη όσο και σε μακροπρόθεσμη θεραπεία. Δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα αναφορικά με τις επιδράσεις της θεραπείας με ομεπραζόλη στην ήβη και την ανάπτυξη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες διαθέσιμες για την επίδραση υπερδοσολογίας της ομεπραζόλης στους ανθρώπους. Στη βιβλιογραφία, έχουν περιγραφεί δόσεις μέχρι και 560 mg, και υπήρξαν περιστασιακές αναφορές όπου εφάπαξ από του στόματος ληφθείσες δόσεις έφτασαν μέχρι και τα 2.400 mg ομεπραζόλης (120 φορές μεγαλύτερες της συνήθους κλινικά συνιστώμενης δόσης). Ναυτία, έμετος, ζάλη, κοιλιακό άλγος, διάρροια και κεφαλαλγία έχουν αναφερθεί. Επίσης, απάθεια, κατάθλιψη και σύγχυση έχουν περιγραφεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις.

Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν ήταν παροδικά, και δεν αναφέρθηκε δυσμενής έκβαση. Η σταθερά του ρυθμού απομάκρυνσης παρέμεινε αμετάβλητη (κινητική πρώτης τάξεως) με αυξανόμενες δόσεις. Η θεραπεία, εάν χρειάζεται, είναι συμπτωματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για διαταραχές σχετικές με τα οξέα, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, κωδικός ATC: A02BC01

Μηχανισμός δράσης
Η ομεπραζόλη, ένα ρακεμικό μίγμα δύο εναντιομερών, μειώνει τη γαστρική έκκριση οξέος μέσω ενός μηχανισμού δράσης υψηλής εκλεκτικότητας. Είναι ένας ειδικός αναστολέας της αντλίας πρωτονίων

του τοιχωματικού κυττάρου. Δρα ταχέως και προσφέρει έλεγχο μέσω αντιστρεπτής αναστολής της γαστρικής έκκρισης οξέος, με μία μόνο δόση την ημέρα.

Η ομεπραζόλη είναι μία ασθενής βάση που συγκεντρώνεται και μετατρέπεται στη δραστική μορφή μέσα στο ισχυρά όξινο περιβάλλον των ενδοκυτταρικών σωληνίσκων του τοιχωματικού κυττάρου, όπου αναστέλλει το ένζυμο H^+ K^+-ATPάση, την αντλία δηλαδή πρωτονίων. Αυτή η επίδραση στο τελικό στάδιο της διαδικασίας σχηματισμού του γαστρικού οξέος είναι δοσοεξαρτώμενη και παρέχει αναστολή υψηλής απόδοσης τόσο στην βασική έκκριση οξέος όσο και σε αυτήν μετά από διέγερση, ανεξάρτητα από τον παράγοντα διέγερσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Όλες οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που παρατηρούνται μπορούν να εξηγηθούν από τη δράση της ομεπραζόλης στην έκκριση οξέος.

Επίδραση στη γαστρική έκκριση οξέος
Η από του στόματος χορήγηση ομεπραζόλης μία φορά ημερησίως παρέχει ταχεία και αποτελεσματική αναστολή της γαστρικής έκκρισης οξέος τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και της νύχτας με το μέγιστο της δράσης της να επιτυγχάνεται μέσα σε 4 μέρες θεραπείας. Σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος, με ομεπραζόλη 20 mg η μέση ελάττωση της 24ωρης ενδογαστρικής οξύτητας διατηρείται ακολούθως στο 80% τουλάχιστον, με μέση ελάττωση της μέγιστης έκκρισης οξέος μετά από διέγερση με πενταγαστρίνη περίπου στο 70%, 24 ώρες μετά τη λήψη της δόσης.

Η από του στόματος χορήγηση ομεπραζόλης 20 mg διατηρεί ένα ενδογαστρικό pH≥3 για ένα μέσο χρόνο 17 ωρών κατά τη διάρκεια του 24ώρου σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος.

Ως αποτέλεσμα της μειωμένης έκκρισης οξέος και ενδογαστρικής οξύτητας, η ομεπραζόλη μειώνει/ομαλοποιεί με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την έκθεση του οισοφάγου στο γαστρικό οξύ σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο.

Η αναστολή της έκκρισης του οξέος σχετίζεται με το εμβαδό κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς το χρόνο (AUC) της ομεπραζόλης και όχι με την πραγματική συγκέντρωση στο πλάσμα σε δεδομένο χρόνο.

Δεν έχει παρατηρηθεί ταχυφυλαξία κατά τη διάρκεια θεραπείας με ομεπραζόλη.

Επίδραση στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται με τα πεπτικά έλκη, συμπεριλαμβανομένων του δωδεκαδακτυλικού και γαστρικού έλκους. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ο κύριος παράγοντας ανάπτυξης γαστρίτιδας. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μαζί με το γαστρικό οξύ είναι οι κύριοι παράγοντες ανάπτυξης πεπτικού έλκους. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ο κύριος παράγοντας ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος.

Η εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με ομεπραζόλη και αντιβιοτικά σχετίζεται με υψηλά ποσοστά επούλωσης και μακροχρόνια ύφεση της νόσου των πεπτικών ελκών.

Διπλές θεραπείες έχουν μελετηθεί και βρεθεί ότι είναι λιγότερο αποτελεσματικές από τις τριπλές θεραπείες. Θα μπορούσαν, ωστόσο, να ληφθούν υπόψη σε περιπτώσεις όπου γνωστές υπερευαισθησίες αποκλείουν τη χρήση οποιουδήποτε τριπλού συνδυασμού.

Άλλες επιδράσεις που σχετίζονται με την αναστολή έκκρισης του γαστρικού οξέος
Κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης θεραπείας έχει αναφερθεί η εμφάνιση γαστρικών αδενικών κυστών με κάποια αυξημένη συχνότητα. Οι αλλαγές αυτές είναι ένα φυσιολογικό επακόλουθο της έντονης αναστολής της έκκρισης οξέος, είναι καλοήθεις και φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμες.

Η με οποιοδήποτε τρόπο μείωση της γαστρικής οξύτητας, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, αυξάνει τον αριθμό των γαστρικών βακτηριδίων που

φυσιολογικά υπάρχουν στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν την έκκριση οξέος μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών λοιμώξεων π.χ. από *Salmonella* και *Campylobacter* και σε νοσηλευόμενους ασθενείς πιθανώς επίσης από *Clostridium difficile*.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντι-εκκριτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα επίπεδα της γαστρίνης στον ορό αυξάνονται ως απάντηση στη μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος. Επίσης η CgA αυξάνεται λόγω της μειωμένης γαστρικής οξύτητας. Το αυξημένο επίπεδο χρωμογρανίνης Α (CgA) μπορεί να επηρεάσει τις εξετάσεις για νευροενδοκρινικούς όγκους. Από τα διαθέσιμα δημοσιευμένα στοιχεία προκύπτει ότι η χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες έως και 2 εβδομάδες πριν από τις μετρήσεις της CgA. Σκοπός της διακοπής είναι να διευκολυνθεί η επάνοδος τυχόν ψευδώς αυξημένων τιμών της CgA μετά τη θεραπεία με PPI εντός του εύρους των τιμών αναφοράς.

Αύξηση στον αριθμό των ECL-κυττάρων που πιθανά σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων της γαστρίνης στον ορό έχει παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς (παιδιά και ενήλικες), κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ομεπραζόλη. Θεωρείται ότι τα ευρήματα δεν έχουν κλινική σημασία.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Σε μία μη-ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιά (ηλικίας 1 έως 16 ετών) με σοβαρή οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, η ομεπραζόλη σε δόσεις από 0,7 έως 1,4 mg/kg βελτίωσε το βαθμό της οισοφαγίτιδας στο 90% των περιπτώσεων και μείωσε σημαντικά τα συμπτώματα της παλινδρόμησης. Σε μία μονά-τυφλή μελέτη, σε παιδιά ηλικίας 0-24 μηνών με κλινικά διαγνωσμένη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση χορηγήθηκαν 0,5, 1,0 ή 1,5 mg ομεπραζόλης/kg. Η συχνότητα των επεισοδίων εμέτου/παλινδρόμησης μειώθηκαν κατά 50% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, ανεξάρτητα από τη δόση.

Εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού από παιδιά
Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη (μελέτη Héliot) απέδειξε ότι η ομεπραζόλη σε συνδυασμό με δύο αντιβιοτικά (αμοξικυλλίνη και κλαριθρομυκίνη), ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στη θεραπεία λοιμώξεων από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε παιδιά ηλικίας από 4 ετών και άνω με γαστρίτιδα: ποσοστό εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού: 74,2% (23/31 ασθενείς) με ομεπραζόλη + αμοξικυλλίνη + κλαριθρομυκίνη έναντι 9,4% (3/32) με αμοξικυλλίνη + κλαριθρομυκίνη. Ωστόσο, δεν παρουσιάστηκαν στοιχεία κλινικού οφέλους αναφορικά με τα συμπτώματα δυσπεψίας. Αυτή η μελέτη δεν υποστηρίζει καμία πληροφορία για παιδιά ηλικίας μικρότερης από 4 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Η ομεπραζόλη και το μετά μαγνησίου άλας της ομεπραζόλης είναι οξινοευαίσθητες ουσίες και ως εκ τούτου χορηγούνται από του στόματος ως εντεροδιαλυτά κοκκία σε καψάκια ή δισκία. Η απορρόφηση της ομεπραζόλης είναι ταχεία, με τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα να παρατηρούνται κατά προσέγγιση σε 1-2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Η απορρόφηση της ομεπραζόλης λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο και συνήθως ολοκληρώνεται εντός 3-6 ωρών. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα. Η συστηματική διαθεσιμότητα (βιοδιαθεσιμότητα) από εφάπαξ δόση ομεπραζόλης από του στόματος είναι περίπου 40%. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μια φορά ημερησίως, η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνεται σε περίπου 60%.

Κατανομή
Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε υγιή άτομα είναι περίπου 0,3 1/kg βάρους σώματος. Η ομεπραζόλη είναι κατά 97% συνδεδεμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός
Η ομεπραζόλη μεταβολίζεται πλήρως από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP). Το κυριότερο τμήμα του μεταβολισμού της εξαρτάται από την πολυμορφικά εκφραζόμενη ειδική ισομορφή CYP2C19, που είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό της υδροξυομεπραζόλης, τον κύριο

μεταβολίτη στο πλάσμα. Το εναπομείναν τμήμα εξαρτάται από μία άλλη ειδική ισομορφή, CYP3A4, υπεύθυνη για το σχηματισμό της σουλφόνης της ομεπραζόλης. Ως αποτέλεσμα της υψηλής συγγένειας της ομεπραζόλης με το CYP2C19, υπάρχει η πιθανότητα συναγωνιστικής αναστολής και μεταβολικής αλληλεπίδρασης με άλλα υποστρώματα του CYP2C19. Ωστόσο, λόγω της μικρής συγγένειας με το CYP3A4, η ομεπραζόλη δεν έχει τη δυνατότητα να αναστείλει το μεταβολισμό άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4. Επιπλέον, η ομεπραζόλη δεν διαθέτει ανασταλτική δράση επί των κύριων CYP ενζύμων.

Περίπου το 3% του Καυκάσιου πληθυσμού και το 15-20% του Ασιατικού πληθυσμού έχουν έλλειψη του λειτουργικού ενζύμου CYP2C19 και καλούνται φτωχοί μεταβολιστές. Σε τέτοια άτομα ο μεταβολισμός της ομεπραζόλης πιθανόν να καταλύεται κυρίως από το CYP3A4. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 20 mg ομεπραζόλης μία φορά ημερησίως, το μέσο AUC ήταν 5 με 10 φορές υψηλότερο σε φτωχούς μεταβολιστές σε σχέση με τα άτομα που έχουν λειτουργικό CYP2C19 ένζυμο (εκτεταμένοι μεταβολιστές). Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν επίσης υψηλότερη, κατά 3 με 5 φορές. Τα ευρήματα αυτά δεν έχουν επιπτώσεις στην δοσολογία της ομεπραζόλης.

Αποβολή
Ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ομεπραζόλης από το πλάσμα είναι συνήθως μικρότερος από μία ώρα τόσο μετά από εφάπαξ όσο και μετά από επαναλαμβανόμενη μία φορά ημερησίως από του στόματος χορήγηση. Η ομεπραζόλη απομακρύνεται πλήρως από το πλάσμα μεταξύ των δόσεων χωρίς τάση για συσσώρευση κατά τη διάρκειας χορήγησης μια φορά ημερησίως. Σχεδόν το 80% της από του στόματος δόσης της ομεπραζόλης αποβάλλεται υπό τη μορφή μεταβολιτών με τα ούρα και το υπόλοιπο ανευρίσκεται στο κόπρανα, απεκκρινόμενο πρωτίστως με τη χολή.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα
Το AUC της ομεπραζόλης αυξάνεται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Αυτή η αύξηση είναι δοσοεξαρτώμενη και έχει ως αποτέλεσμα μία μη-γραμμική σχέση δόσης-AUC μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Η χρονο- και δοσο-εξάρτηση οφείλεται στη μείωση του μεταβολισμού πρώτης διόδου και της συστηματικής κάθαρσης που πιθανόν προκαλείται από την αναστολή του ενζύμου CYP2C19 από την ομεπραζόλη και/ή τους μεταβολίτες της (π.χ. τη σουλφόνη της ομεπαραζόλης).

Δεν έχει βρεθεί μεταβολίτης που να έχει επίδραση στην έκκριση του γαστρικού οξέος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία
Ο μεταβολισμός της ομεπραζόλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι εξασθενημένος, έχοντας ως αποτέλεσμα αυξημένο AUC. Δεν έχει αποδειχθεί να έχει η ομεπραζόλη οποιαδήποτε τάση για συσσώρευση όταν χορηγείται μία φορά ημερησίως.

Νεφρική δυσλειτουργία
Η φαρμακοκινητική της ομεπραζόλης, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας και του ποσοστού απομάκρυνσης, είναι αμετάβλητες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Ηλικιωμένοι
Το ποσοστό μεταβολισμού της ομεπραζόλης είναι κάπως μειωμένο σε ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας 75-79 ετών).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Κατά τη διάρκεια θεραπείας με τις συνιστώμενες δόσεις σε παιδιά ηλικίας από 1 έτους, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα που λαμβάνονται είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων. Σε παιδιά μικρότερα από 6 μηνών, η κάθαρση της ομεπραζόλης είναι χαμηλή λόγω της μικρής ικανότητας μεταβολισμού της ομεπραζόλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γαστρική ECL-κυτταρική υπερπλασία και καρκινοειδή, έχουν παρατηρηθεί σε δια βίου μελέτες σε αρουραίους στους οποίους χορηγείται ομεπραζόλη. Αυτές οι μεταβολές είναι αποτέλεσμα της παρατεταμένης υπεργαστριναιμίας ως επακόλουθο της αναστολής έκκρισης του οξέος. Παρόμοια ευρήματα έχουν υπάρξει μετά από θεραπεία με ανταγωνιστές των H_2-υποδοχέων, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και μετά από μερική εκτομή του θόλου του στομάχου. Έτσι, αυτές οι μεταβολές δεν οφείλονται στην άμεση δράση κάποιας συγκεκριμένης δραστικής ουσίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων
Σύνθεση κοκκίων: Σφαιρίδια σάκχαρης, Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, Λακτόζη άνυδρη, Λαουρυλοθειικό νάτριο, Όξινο διϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, Υπρομελλόζη, Φθαλική υπρομελλόζη, Φθαλικό διαιθύλιο.

Σύνθεση κενού καψακίου*:* Ζελατίνη, Λαουρυλοθειικό νάτριο, Διοξείδιο του τιτανίου Ε171, Ερυθροσίνη Ε127, Κυανό 5 Ε131.

6.2 Ασυμβατότητες
Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής
3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.
Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη*
Χάρτινο κουτί που περιέχει 14, 28, 30, 56, 60, 84 ή 90 καψάκια σε πλαστικό φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας. Στο πλαστικό πώμα του φιαλιδίου περιέχεται αφυγραντική ουσία.
Χάρτινο κουτί που περιέχει 14 ή 28 καψάκια σε γυάλινο φιαλίδιο.

* Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός
Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Help A.B.E.E.,
Βαλαωρίτου 10
144 52 Μεταμόρφωση Αττικής
Τηλ. 210.2815353

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

70897/17/25-01-2018 & 130543/30-11-2023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20-09-1991

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6-2-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30-11-2023