

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losec 20 mg -enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 enterotabletti sisältää 20,6 mg omepratsolimagnesiumia vastaten 20 mg:aa omepratsolia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi enterotabletti sisältää 19–20 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelu annos on Losec 20 mg kerran päivässä. Itsehoidossa lyhytaikaiseen, korkeintaan kaksi viikkoa kestävään hoitoon.

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

Pediatriset potilaat

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia

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

Jos vaiva ei ole hävinnyt tai jos se on vaikeutunut 2 viikon hoidon jälkeen, on syytä käydä lääkärin vastaanotolla.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Losec-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

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

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

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

Losec-enterotabletit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1). Potilaat, joilla on

pitkäaikaisia toistuvia mahavaivoja tai närästystä, tulee käydä lääkärissä säännöllisin välein. Erityisesti yli 55-vuotiaiden, jotka käyttävät päivittäin jotain ilman reseptiä saatavaa lääkettä mahavaivoihin tai närästykseen, tulee informoida tästä apteekkihenkilökuntaa tai lääkäriä. Potilaat tulee ohjata lääkärin vastaanotolle, jos:

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

Potilaiden ei tule käyttää omepratsolia ennaltaehkäisevänä hoitona.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromogranini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häirion välttämiseksi Losec-hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Mahalaukun sisällön happamuuden aleneminen omepratsoli-hoidon aikana saattaa lisätä tai vähentää sellaisten vaikuttavien aineiden imeytymistä, joiden imeytyminen riippuu mahan pH-arvosta.

Nelfinaviiri, atatsanaviiri Nelfinaviirin ja atatsanaviirin pitoisuudet plasmassa alentuvat, kun niitä annetaan samanaikaisesti omepratsolin kanssa. Omepratsolin antaminen samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3). Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi keskimääräistä nelfinaviirialtistusta noin 40 % ja keskimääräistä farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8-altistusta noin 75 - 90 %. Yhteisvaikutus voi johtua myös CYP2C19:n estosta. Omepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4). Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 75 %. Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsoli 20 mg kerran päivässä annosta.

Digoksiini

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

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa klopidogreelillä (300 mg:n aloitusannos, jota seurasi annos 75 mg/vrk) ja omepratsolilla (80 mg/vrk suun kautta) on havaittu farmakokineettisiä/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joiden seurauksena altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni keskimäärin 46 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihiutaleiden aggregaation enimmäismäärä väheni keskimäärin 16 %. Ristiriitaisia tietoja omepratsolin farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta merkittäviin sydän-verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä havainnointi- että kliinisistä tutkimuksista. Varotoimenpiteenä omepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

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

Muut vaikuttavat aineet

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

CYP2C19 kautta metaboloituvat lääkkeet

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

Silostatsoli

Kun omepratsolia annettiin 40 mg annoksella terveille vapaaehtoisille 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 fenytoiini-annosta pienennetään, seuranta ja annoksen uudelleenarviointi tulisi tehdä omepratsolihoiton lopettamisen jälkeen.

Tuntematon mekanismi

Sakinaviiri

Kun omepratsolia annettiin samanaikaisesti sakinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa, sakinaviirin pitoisuudet plasmassa kohosivat noin 70 %, tosin HIV-potilaat sietivät niitä hyvin.

Takrolimuusi

Omepratsolin ja takrolimuusin samanaikaisen käytön on raportoitu nostavan takrolimuusin pitoisuutta plasmassa. Takrolimuuspitoisuuksien ja munuaistoiminnan (kreatiinipuhdistuma) lisääntynyt seuranta on tarpeen ja takrolimuusin annosta tulee tarvittaessa tarkistaa.

Muiden vaikuttavien aineiden vaikutus omepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-estäjät

Omepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n välityksellä. Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään estävän CYP2C19:a tai CYP3A4:ää (kuten klaritromysiini ja vorikonatsoli), saattavat johtaa kohonneeseen omepratsolin pitoisuuteen seerumissa vähentämällä omepratsolin metabolianopeutta. Samanaikainen vorikonatsoli-hoito johti omepratsolialtistuksen suurenemiseen yli kaksinkertaiseksi. Korkeat omepratsoli-annokset ovat olleet hyvin siedettyjä ja tilapäisen käytön aikana omepratsoli-annoksen sovittamista ei yleensä vaadita. Annoksen sovittamista tulisi kuitenkin harkita vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja jos kyseessä on pitkäaikainen hoito.

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-induktorit

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Losec-valmisteella ei ole todennäköisesti vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Haittavaikutuksia kuten huimausta ja näköhäiriöitä voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Potilaan ei tule ajaa autolla eikä käyttää koneita, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Elinjärjestelmä ja esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	
Harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia,
Hyvin harvinainen	agranulosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet, kuten kuume, angioödeema, anafylaktinen reaktio/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Harvinainen	Hyponatremia
Hyvin harvinainen	Hypomagnesemia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Unettomuus
Harvinainen	Kiihtymys, sekavuus, masennus,
Hyvin harvinainen	Vihamielisyys, hallusinaatiot
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
Harvinainen	Makuhäiriöt
Silmät	
Harvinainen	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	

Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
Harvinainen	Suun kuivuminen, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektiot, mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Maksan entsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen	Hepatiitti, johon toisinaan on liittynyt keltatauti
Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinainen	Hiustenlähtö, valoyliherkkyys,
Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Tuntematon	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinainen	Lihashyökkös
Munuaiset ja virtsatiet	
Harvinainen	Interstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin harvinainen	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Huonovointisuus, perifeerinen edeema
Harvinainen	Lisääntynyt hikoilu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: protonipumpun estäjät; ATC-koodi: A02BC01

Vaikutusmekanismi

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

Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien erittäin happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺, K⁺-ATPaasi-entsyymiä eli protonipumppua. Tämä vaikutus mahahapon loppuvaiheen muodostumisprosessiin on annoksesta riippuvaista ja estää erityisen tehokkaasti sekä basaalista että stimuloitua hapon eritystä riippumatta eritykseen vaikuttavista mekanismeista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaikki todetut farmakodynaamiset ilmiöt perustuvat omepratsolin kykyyn vaikuttaa hapon eritykseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaikutus mahahapon eritykseen

Oraalinen omepratsoliannos kerran päivässä estää nopeasti ja tehokkaasti mahahapon eritystä sekä päivällä että yöllä. Täysi teho saavutetaan 4 päivän kuluessa. 20 mg:n omepratsoliannoksella kerran päivässä saavutetaan keskimäärin vähintään 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen. Pohjukaissuolihaavapotilailla pentagastrinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityksen väheneminen keskimäärin noin 70 % 24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

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

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

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoiton aikana.

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

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

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 mahasuolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Hoito valmisteilla, jotka vähentävät mahahapon eritystä, saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan infektioihin, kuten salmonellaan tai kampylobakteerin.

Kuten kaikki mahahapon eritystä 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.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Omepratsoli ja omepratsolimagnesium ovat happolabileja ja siksi ne annostellaan suun kautta enteropäälysteisinä rakeina kapseleissa tai tableteissa. Omepratsolin imeytyminen on nopeaa, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Omepratsoli imeytyy ohutsuolesta noin 3-6 tunnissa. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Yhden suun kautta otetun omepratsoliannoksen biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Toistetun päivittäisen annoksen jälkeen biologinen hyötyosuus nousee noin 60 %:iin.

Jakautuminen

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

Losec-kapseleiden, Losec MUPS ja Losec -enterotablettien biologinen samanarvoisuus perustuen sekä omepratsolin AUC-pinta-alaan että maksimaaliseen pitoisuuteen plasmassa (C_{max}), on osoitettu kaikilla vahvuuksilla, 10 mg, 20 mg ja 40 mg.

Biotransformaatio

Omepratsoli metaboloituu täydellisesti sytokromi-P450 systeemissä (CYP). Pääosa omepratsolin metaboliasta on riippuvaista tietyistä polymorfisissa muodossa esiintyvistä CYP2C19:sta, jonka vaikutuksesta syntyy hydroksiomepratsoli, omepratsolin päämetaboliitti plasmassa. Loppuosan metabolia on riippuvainen toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:sta, jonka vaikutuksesta syntyy omepratsolisulfonyli. Omepratsolin korkean CYP2C19-affiniteetin seurauksena on mahdollista, että omepratsolin ja muiden CYP2C19-substraattien välillä on kilpailevaa inhibitiota ja metabolisia interaktioita. Alhaisen CYP3A4-affiniteetin vuoksi omepratsolilla ei ole mainittavaa inhiboivaa vaikutusta muiden CYP3A4-substraattien metaboliaan. Omepratsolilla ei myöskään ole inhiboivaa vaikutusta muihin tärkeimpiin CYP-entsyymeihin.

Noin 3 % :lla valkoihoisesta väestöstä ja 15-20 % :lla aasialaisesta väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä omepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 20 mg omepratsolia, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) oli heillä keskimäärin 5-10 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Myös keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni 3-5-kertaiseksi. Näillä tuloksilla ei ole vaikutusta omepratsolin annosteluun.

Eliminaatio

Omepratsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on tavallisesti alle yhden tunnin sekä oraalisen kerta-annoksen että toistuvien kerta-annosten jälkeen. Omepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun omepratsolia otetaan kerran vuorokaudessa. Lähes 80 % omepratsolin oraalista annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loput ulosteeseen ja ovat pääasiassa peräisin sapen eritteestä.

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla omepratsolin metabolia on heikentynyt, mistä johtuen AUC-pinta-ala kasvaa. Mitään viitteitä omepratsolin kumuloitumisesta kerran päivässä otetun annoksen yhteydessä ei ole havaittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Omepratsolin farmakokinetiikka, mukaan lukien systeeminen biologinen hyötyosuus ja eliminaationopeus, ei muutu potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta.

Iäkkäät potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa rotilla, jotka saivat elinikäisesti omepratsolia, havaittiin mahan ECL-solujen liikakasvua ja karsinoideja. Muutokset johtuvat pitkäaikaisesta gastriinin liikatuotannosta 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 lääkkeen aiheuttamia suoria vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin enteropäällysteiset mikrorakeet:
mikrokiteinen selluloosa,
glyseryylimonostearaatti,
hydroksipropyyliselluloosa,
hypromelloosi,

magnesiumstearaatti,
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1),
sokeripallot (sakkaroosi, maissitärkkelys),
polysorbaatti,
krospovidoni,
natriumstearyylifumaraatti,
talkki,
trietyylisitraatti,
natriumhydroksidi,

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus, joka koostuu alumiini-polyamidi/PVC levystä.

Pakkaus koot 7 ja 14 tablettia.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27596

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.2.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.1.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2017