

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Omeprazol Bluefish 10 mg enterotabletti
Omeprazol Bluefish 20 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg: Jokainen 10 mg:n enterotabletti sisältää 10 mg omepratsolia.
20 mg: Jokainen 20 mg:n enterotabletti sisältää 20 mg omepratsolia.

Apuaineet:

10 mg:n enterotabletit: Laktoosi 99 mg
20 mg:n enterotabletit: Laktoosi 199 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Omeprazol Bluefish 10 mg: Pitkähkö, ruskea, kalvopäällysteinen tabletti.

Omeprazol Bluefish 20 mg: Pitkähkö, ruskea, kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Omeprazol Bluefish enterotablettien käyttöaiheet ovat:

Aikuiset:

- Pohjukaissuolihaavan hoito
- Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy
- Mahahaavan hoito
- Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy
- *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) häätöhoito ulkustaudissa yhdessä tarkoituksenmukaisten mikrobilääkkeiden kanssa
- Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ehkäisy riskiryhmillä
- Refluksiesofagiitin hoito
- Parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen hallinta
- Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Lapsipotilaat

Yli 1-vuotiaat ja ≥ 10 kg painavat lapset

- Refluksiesofagiitin hoito
- Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito.

Yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret:

- *H. pylori*n aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito yhdessä antibioottien kanssa.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Pohjukaissuolihaavan hoito

Suosittelun annos on Omeprazol Bluefish 20 mg kerran päivässä potilaille, joilla on aktiivinen pohjukaissuolihaava. Useimmilla potilailla paraneminen tapahtuu kahdessa viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä kahden viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on huonosti respondoiva pohjukaissuolihaava, suositellaan Omeprazol Bluefish 40 mg-annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan neljässä viikossa.

Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy

H. pylori -negatiivisille potilaille tai kun *H. pylori*n häätöhoito ei ole mahdollista, suositeltu annos on Omeprazol Bluefish 20 mg kerran päivässä. Joillekin potilaille 10 mg:n päiväannos saattaa olla riittävä. Mikäli hoidolla ei saavuteta tulosta, annosta voidaan nostaa 40 mg:aan.

Mahahaavan hoito

Suosittelun annos on Omeprazol Bluefish 20 mg kerran päivässä. Useimmilla potilailla paraneminen tapahtuu tavallisimmin neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on huonosti respondoiva mahahaava, suositellaan Omeprazol Bluefish 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan kahdeksassa viikossa.

Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy

Potilaiden, joiden hoitovaste on huono, mahahaavan uusiutumisen ehkäisyyn suositellaan Omeprazol Bluefish 20 mg-annosta kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 40 mg:aan kerran päivässä.

*H. pylori*n häätöhoito ulkustaudissa

*H. pylori*n häätöhoitoon käytettävien mikrobilääkkeiden valinta tulee perustua potilaan yksilölliseen lääkkeiden sietokykyyn. Lisäksi paikallinen resistenssitilanne ja paikalliset hoito-ohjeet tulee huomioida.

- Omeprazol Bluefish 20 mg + klaritromysiini 500 mg + amoksisilliini 1 000 mg, joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Omeprazol Bluefish 20 mg + klaritromysiini 250 mg (vaihtoehtoisesti 500 mg) + metronidatsoli 400 mg (tai 500 mg tai tinidatsoli 500 mg), joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Omeprazol Bluefish 40 mg kerran päivässä yhdistettynä amoksisilliiniin 500 mg ja metronidatsoliin 400 mg (tai 500 mg tai tinidatsoliin 500 mg), joita kumpaakin otetaan kolme kertaa päivässä, yhden viikon ajan.

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

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoitoon suositellaan annosta Omeprazol Bluefish 20 mg kerran päivässä. Useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito.

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito riskipotilailla

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoitoon riskipotilaille (ikä > 60 vuotta, aikaisemmin todettuja maha- ja pohjukaissuolihaavoja, aikaisemmin todettu ruuansulatuskanavan yläosan vuoto) suositellaan annosta Omeprazol Bluefish 20 mg kerran päivässä.

Refluksiesofagiitin hoito

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

Potilaille, joilla on vaikea esofagiitti, suositellaan Omeprazol Bluefish 40 mg -annosta kerran päivässä, jolloin paraneminen saavutetaan yleensä kahdeksassa viikossa.

Parantuneden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen hallinta

Parantuneille refluksiesofagiittipotilaille remission pitkäaikaiseen hallintaan suositeltava annos on Omeprazol Bluefish 10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa Omeprazol Bluefish-annosta voidaan nostaa 20-40 mg:aan kerran päivässä.

Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito

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

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

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

Pediatriset potilaat

Yli 1-vuotiaat ja ≥ 10 kg painavat lapset

Refluksiesofagiitin hoito

Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito
Suositellut hoitoannokset ovat seuraavat:

Ikä	Paino	Annostus
≥ 1 -vuotiaat	10-20 kg	10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 20 mg:aan kerran päivässä.
≥ 2 -vuotiaat	> 20 kg	20 mg kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan

		nostaa 40 mg:aan kerran päivässä.
--	--	-----------------------------------

Refluksiesofagiitti: Hoidon kesto on 4-8 viikkoa.

Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito: Hoidon kesto on 2-4 viikkoa. Potilaille, joiden oireet jatkuvat 2-4 viikon hoidon jälkeen, tulee tehdä jatkotutkimuksia.

Yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret

H. pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa tulisi huomioida paikalliset viralliset hoitosuositukset koskien bakteeriresistenssiä, hoidon kesto (yleensä 7 vrk, mutta joskus jopa 14 vrk) sekä antibakteeristen lääkkeiden asianmukaista käyttöä.

Hoidon tulee tapahtua erikoislääkärin valvonnassa.

Suosittelut hoitoannokset ovat seuraavat:

Paino	Annostus
15- 30 kg	Kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: Omeprazol Bluefish 10 mg, amoksisilliiniä 25 mg/painokilo ja klaritromysiiniä 7,5 mg/painokilo, joita kaikkia otetaan yhtä aikaa kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.
31-40 kg	Kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: Omeprazol Bluefish 20 mg, amoksisilliiniä 750 mg ja klaritromysiiniä 7,5 mg/painokilo, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.
> 40 kg	Kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: Omeprazol Bluefish 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 500 mg, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

Vanhukset (> 65 vuotta)

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

Antotapa

Omeprazol Bluefish-tabletit suositellaan otettavaksi aamuisin. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa (1/2 lasillista). Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys omepratsolille, substituoidulle bentsimidatsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Omepratsolia, kuten muitakaan protonipumpun estäjiä, ei tule antaa yhdessä nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Protonipumpun estäjien antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä -yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan klinisen tilan seurantaan ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:an yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Omepratsoli 20 mg -annosta ei tule ylittää.

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.

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.

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu, kun potilaita on hoidettu protonipumpun estäjillä kuten omepratsolilla ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmiten vuoden ajan. Potilaalla voi olla vakavia hypomagnesemian oireita kuten väsymystä, tetaanisia lihassupistuksia, deliriumia, kouristuksia, huimausta ja kammioarytmioita, mutta oireet saattavat myös alkaa vähitellen ja jäädä huomaamatta. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja protonipumpun estäjälääkityksen lopettamisella.

Terveystenhoitohenkilöstön on harkittava magnesiumpitoisuuden mittaamista ennen protonipumpun estäjälääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, jos protonipumpun estäjälääkityksen arvellaan olevan pitkäkestoista tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetteja).

Protonipumpun estäjien käyttö, erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuoden ajan), saattaa suurentaa hieman lonkka-, ranne- ja nikamamurtumien riskiä lähinnä iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on muita tunnettuja riskitekijöitä. Havainnointitutkimusten tulokset viittaavat siihen, että protonipumpun estäjien käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Riskin suureneminen voi johtua osittain muista riskitekijöistä. Osteoporoosin riskiryhmään kuuluvien potilaiden hoidossa on noudatettava ajankohtaisia kliinisiä hoitosuosituksia, ja potilaiden on saatava riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Vaikutukset laboratorionkokeisiin

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

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

Omeprazol Bluefish -enterotabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, 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).

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

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

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

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

Kliinisessä crossover-tutkimuksessa annettiin pelkkää klopidogreelia (300 mg:n aloitusannos, jota seurasi annos 75 mg/päivä) sekä klopidogreelia yhdessä omepratsolin kanssa (80 mg samaan aikaan kuin klopidogreeli) viiden päivän ajan. Altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni 46 %:lla (1. päivänä) ja 42 %:lla (5. päivänä), kun klopidogreelia annettiin yhdessä omepratsolin kanssa. Keskimääräinen verihitaleiden aggregaation esto väheni 47 %:lla (24 tuntia) ja 30 %:lla (5. päivänä), kun klopidogreelia annettiin yhdessä omepratsolin kanssa. Toisessa tutkimuksessa osoitettiin, että klopidogreelin ja omepratsolin antaminen eri aikoina ei estänyt niiden yhteisvaikutusta, joka todennäköisesti johtuu omepratsolin estävästä vaikutuksesta CYP2C19:ään. Ristiriitaisia tietoja tämän farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta sydänverisuonitapahtumiin on raportoitu ei-kokeellisista- ja kliinisistä tutkimuksista.

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 keskivahva 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/ritonaviri-yhdistelmän kanssa, sakinaviirin pitoisuudet plasmassa kohosivat noin 70 %, tosin HIV-potilaat sietivät niitä hyvin.

Takrolimuusi

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

Metotreksaatti

Joillakin potilailla on ilmoitettu metotreksaattipitoisuuksien suurenemista, kun metotreksaattia on annettu yhdessä protonipumpun estäjien kanssa. Suuriannoksista metotreksaattihoitoa käytettäessä on ehkä harkittava omepratsolihoiton tauottamista.

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

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-indusoijat

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 tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Omepratsolia voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys:

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Omeprazol Bluefish vaikuttaisi autolla ajoon tai koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksia kuten huimausta ja näköhäiriöitä voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Potilaan ei tule ajaa autolla eikä käyttää koneita, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.

4.8. Haittavaikutukset

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

Alla esitettyjä häiritsevyyksiä on todettu tai epäilty esiintyneen omepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä omepratsolin markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksesta. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä ja esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	
Harvinainen:	Leukopenia, trombositopenia
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	Yliherkkyysoireet esim. kuume, angioödeema,

	anafylaktinen reaktio/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Harvinainen:	Hyponatremia
Tuntematon:	Hypomagnesemia, vaikea hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan
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:	Huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinainen:	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu
Harvinainen:	Suun kuivuminen stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektiot
Tuntematon:	Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen:	Hepatiitti, johon voi liittyä keltatauti
Hyvin harvinainen:	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen:	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinainen:	Hiustenlähtö, valoherkkyys
Hyvin harvinainen:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
tuntematon	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen:	Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma
Harvinainen:	Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinainen:	Lihashyökkäys
Munuaiset ja virtsatie	
Harvinainen:	Interstitiaalinen nefriitti
Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin harvinainen:	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Huonovointisuus, perifeerinen ödeema

Lapset

Omepratsolin turvallisuutta on arvioitu kaiken kaikkiaan 310:llä happosairaudesta kärsivällä 0-16 -vuotiaalla lapsella. Rajallista pitkäaikaiskäytöstä saatua turvallisuustietoa on 46:sta vaikeaa erosiivista esofagiittia sairastavasta lapsesta, jotka saivat omepratsoli-ylläpitohoitoa kliinisessä tutkimuksessa 749 päivän ajan. Haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla niin lyhyt- kuin pitkäaikaishoidossa. Käytettävissä ei ole pitkäaikaistietoa omepratsolihoiton vaikutuksista puberteettiin ja kasvuun.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Omepratsolin yliannostuksen vaikutuksesta ihmisiin on tietoa rajallisesti. Kirjallisuudessa esiintyy jopa 560 mg:n annoksia. Yksittäisiä tapauksia, joissa omepratsolin suun kautta otettu kerta-annos on ollut jopa 2 400 mg (120 kertaa suurempi annos kuin suositeltu hoitoannos), on raportoitu.

Omepratsolin yliannostusoireina on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, vapinaa, vatsakipuja, ripulia ja päänsärkyä, yksittäisissä tapauksissa myös apatiaa, masentunutta mielialaa ja sekavuustiloja.

Oireet, jotka on yhdistetty omepratsolin yliannostukseen, ovat olleet ohimeneviä eikä vakavia seurauksia ole raportoitu. Eliminaationopeus (ensimmäisen asteen kinetiikka) pysyi muuttumattomana, vaikka annosta nostettiin. Jos hoitoa tarvitaan, se on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC01

Vaikutusmekanismi

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

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

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 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen. Pohjukaissuolihaavapotilailla pentagastrinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityks on noin 70 % 24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

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

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

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoitoon aikana.

Vaikutus H. pyloriin

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

H. pylori eradikoiminen omepratsolilla ja mikrobilääkkeillä parantaa tehokkaasti ja aikaansaa pitkäaikaisen remission peptistä haavaa sairastavilla.

Kaksoishoitoyhdistelmiä on testattu ja niiden on havaittu olevan tehottomampia kuin kolmoishoitoyhdistelmien. Niitä voidaan kuitenkin harkita, jos jokin tunnettu yliherkkyys estää kolmoishoitoyhdistelmän käytön.

Haponestoon liittyvät muut vaikutukset

Raporttien mukaan pitkäaikaishoidon aikana rauhaspolyyppien esiintyvyys hieman lisääntyy. Näiden muutosten katsotaan johtuvan voimakkaan haponerityksen estosta johtuvista fysiologisista seurauksista. Muutokset ovat olleet hyvänlaatuisia ja palautuvia.

Mahan happopitoisuuden vähentäminen kaikin tavoin mukaan lukien protonipumpun estäjät, lisää mahasuolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Hoito valmisteilla, jotka vähentävät mahahapon eritystä, saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan tai kampylobakteerin.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus 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.

Omepratsolin pitkäaikaisen käytön yhteydessä joillakin potilailla (sekä lapsilla että aikuisilla) on todettu ECL-solujen lisääntymistä, joka saattaa liittyä seerumin gastrinipitoisuuden suurenemiseen. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 1-16-vuotiaita vaikeaa refluksiesofagiittia sairastavia lapsia, omepratsolin 0,7-1,4 mg/kg annokset paransivat esofagiitin astetta 90 %:lla lapsista ja vähensivät merkittävästi refluksioireita. Tutkimuksessa, jossa käytettiin yksinkertaista sokkomenetelmää ja johon osallistui 0-24 kuukauden ikäisiä lapsia, joilla oli kliinisesti todettu gastroesofageaalinen refluksitauti, lapsia hoidettiin 0,5, 1,0 tai 1,5 mg/kg omepratsoliannoksella. Oksentelu-/regurgitaatiokohtausten tiheys väheni 50 % kahdeksan hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

H. pylorin häätö lapsilla

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Omepratsoli on happolabiili ja siksi se annostellaan suun kautta enteropäälysteisinä tableteina. 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 60 %:iin.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Omepratsoli metaboloituu täydellisesti sytokromi-P450 systeemissä (CYP). Pääosa omepratsolin metaboliasta on riippuvaista tietyistä polymorfisessa muodossa esiintyvistä CYP2C19:sta, jonka vaikutuksesta syntyy hydroksiomepratsoli, omepratsolin päämetaboliitti plasmassa. Loppuosan metabolia on riippuvainen toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:sta, jonka vaikutuksesta syntyy omepratsolisulfonyyli. 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 esomepratsoli ja/tai sen metaboliitit (esim. sulfoni) estävät CYP2C19-entsyymiä. Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta haponeritykseen.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Vanhuksset

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

Lapset

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

Askorbyylipalmitaatti,
Laktoosimonohydraatti,
Mikrokiteinen selluloosa,
Krospovidoni,
Magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste:

Povidoni K29/32,

Hypromelloosiftalaatti,

Talkki,

Glyseroltriasetaatti,

Punainen rautaoksidi (E172).

Musta rautaoksidi (E172) (vain 20 mg -tabletit)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

HDPE-muovipullo, jossa turvakorkki ja kuivatusainetta. Pakkaukset 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 100 (2x50), 112 (2x56), 250 ja 500 enterotablettia.

6.6. Erityiset varoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Stockholm

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 17257

20 mg: 17258

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10 mg: 4.9.2003 / 4.9.2008

20 mg: 4.9.2003 / 12.7.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.06.2017