

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 omepratsolia.

Apuaineet: Yksi enterotabletti sisältää max. 19-20 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Vaaleanpunainen, pitkulainen, kaksoiskupera, filmipäällysteinen tabletti, jossa kaiverrus toisella puolella ja merkintä 20 mg toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun annos on Losec 20 mg kerran päivässä. Itsehoidossa lyhytaikaiseen, korkeintaan kaksi viikkoa kestäväseen hoitoon.

Lapset: Losec 20 mg enterotabletti -valmiste on tarkoitettu itsehoidossa ainoastaan yli 18-vuotiaille. Losec 20 mg enterotabletti -valmisteen käyttöä lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Losec enterotabletti suositellaan otettavaksi aamulla ja se tulee niellä kokonaisuudessaan nesteeseen. Tablettiä ei saa pureskella tai murskata. Tabletti voidaan sekoittaa veteen tai vähähappoiseen nesteeseen, kuten mehu tai jogurtti. 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. Yksittäiset osat sisältävät lääkkeen. Osasia ei saa pureskella tai murskata.

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

Heikentynyt munuaisten toiminta: Sovelletaan normaaleja annossuosituksia.

Heikentynyt maksan toiminta: Biologinen hyväksikäytettävyys sekä puoliintumisaika plasmassa kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt, mutta päivittäisen maksimiannostuksen ollessa 20 mg ei annoksen muutokset ole tarpeen (katso kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat:

Annoksen vähentäminen iäkkäitä potilaita hoidettaessa ei ole tarpeellista.

4.3 Vasta-aiheet

Todettu yliherkkyys omepratsolille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Losec -hoidon aikana mahalaukun happopitoisuus laskee ja tämä saattaa vähentää joidenkin lääkkeiden imeytymistä. On todennäköistä, että ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytyminen vähenee omepratsolihoitoon aikana, koska näin käy myös muiden hapon erityksen estäjien tai antasidien vaikutuksesta.

Merkitseviä interaktioita samanaikaisesti nautitun ruoan tai antasidien kanssa ei ole havaittu.

Koska omepratsoli metaboloituu maksassa sytokromi-P450 2C19 (CYP2C19) entsyymin välityksellä, se saattaa pidentää diatsepaamin, fenytoiinin, varfariinin (R-varfariini) ja muiden K-vitamiini antagonistien eliminaatiota, koska myös ne ovat e.m. entsyymien substraatteja. Fenytoiinia käyttävien potilaiden tarkkailu on suositeltavaa ja fenytoiiniannoksen pienentäminen saattaa tulla kyseeseen. Samanaikaisen Losec 20 mg/vrk -hoidon ei kuitenkaan ole todettu vaikuttavan veren fenytoiinipitoisuuteen potilailla, jotka käyttävät fenytoiinia jatkuvasti.

Varfariinia tai muita K-vitamiini antagonistia käyttävien potilaiden INR-arvon tarkkailu on suositeltavaa ja varfariinin (tai jonkun muun K-vitamiini antagonistin) annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Samanaikaisen Losec 20 mg/vrk -hoidon ei kuitenkaan ole todettu muuttavan koagulaatioaikaa niillä potilailla, jotka käyttävät varfariinia jatkuvasti.

Omepratsolin ja klaritromysiinin pitoisuudet plasmassa kohoavat, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Interaktioita metronidatsolin ja amoksisilliinin kanssa ei ole. Näitä antimikrobeja käytetään yhdessä omepratsolin kanssa *Helicobacter pylori*n häätöhoitoon.

Omepratsolin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö saattaa nostaa takrolimuusin pitoisuutta seerumissa.

Vorikonatsoli suurensi omepratsolin C_{max} -arvoa 116 % ja AUC-arvoa 280 %.

Omepratsoliannostuksen säätöä ei yleensä tarvita, kun vorikonatsolia annetaan potilaille, jotka jo käyttävät omepratsolia. Omepratsoliannoksen säätäminen on kuitenkin tarpeen potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen omepratsolin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö.

4.6 Raskaus ja imetys

Omepratsolin laajasta käytöstä raskauden aikana ei vielä ole kokemusta, mutta kahden retrospektiivisen epidemiologisen tutkimuksen sekä kirjallisuuden mukaan omepratsolia I trimesterin aikana käyttäneillä ei näyttäisi tulleen sen enempää haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen kuin H₂-salpaajia käyttäneillä tai lääkkeitä käyttämättömilläkään.

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

Valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta raskauden ja imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Losec -lääkitys vaikuttaisi autolla ajo- tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa todettiin Losec 20 mg enterotablettien haittavaikutusprofiilin olevan samanlaisen kuin Losec- enterokapselilla. Losec-enterokapselit ovat hyvin siedettyjä ja haittavaikutukset ovat olleet yleensä lieviä ja ohimeneviä.

Taulukossa esitetään haittavaikutukset, jotka on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja käytössä myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Haittavaikutukset on luokiteltu ilmaantuvuuden mukaisesti ja elinryhmittäin.

Ilmaantuvuudet määritetään seuraavasti,

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 ($< 1/10\ 000$)	
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	
Veri ja imukudos	
Harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia,
Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, pansytopenia,
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen	Yliherkkyysoireet kuten kuume, angioödeema, anafylaktinen sokki.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Harvinainen	Hyponatremiaa
Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin harvinainen	Gynekomastia
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Unettomuus, väsymys
Harvinainen	Kiihtymys, masennus
Hyvin harvinainen	Vihamielisyys, hallusinaatiot
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Pyöräytyminen, parestesia, uneliaisuus
Harvinainen	Makuhäiriöitä
Silmät	
Harvinainen	Näköhäiriöitä
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Vatsakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu,
Harvinainen	Suun kuivuminen, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektiot
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen	Maksan entsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen	Hepatiitti, johon toisinaan on liittynyt keltatauti
Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla aikaisemmin todettu 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 (Lyellin oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinainen	Lihasteikkous
Munuaiset ja virtsatiet	
Harvinainen	Interstitiaalinen nefriitti

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Huonovointisuus, perifeerinen ödeema
Harvinainen	Lisääntynyt hikoilu (hyperhidroosi)

4.9 Yliannostus

Omepratsolin yliannostustapauksista on harvoja raportteja. Kirjallisuudessa esiintyy jopa 560 mg annoksia. Yksittäisiä tapauksia, joissa omepratsolin suun kautta otettu kerta-annos on ollut jopa 2400 mg (120 kertaa suurempi annos kuin suositeltu hoitoannos), on raportoitu. Omepratsolin yliannostusoireina on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, vapinaa, 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

Omepratsoli, kahden aktiivisen enantiomeerin raseeminen yhdistelmä, vähentää mahahapon eritystä estämällä spesifisesti parietaalisolun gastrista protonipumppua. Se on nopeatehoinen ja kontrolloi palautuvasti mahahapon erittymistä kerran päivässä otettuna.

Vaikutusmekanismi ja -paikka

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

Kaikki todetut farmakodynaamiset ilmiöt perustuvat omepratsolin kykyyn vaikuttaa hapon eritykseen.

Vaikutus mahahapon eritykseen

Oraalinen Losec -annos kerran päivässä estää nopeasti ja tehokkaasti mahahapon eritystä päivällä ja yöllä. Täysi teho saavutetaan 4 päivän kuluessa. Pohjukais-suolihaavapotilailla saavutetaan siten keskimäärin 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen, ja vielä 24 tuntia Losec-annon jälkeen pentagastrini-stimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityksen väheneminen noin 70 %.

Pohjukais-suolihaavapotilailla on mahalaukun sisäinen pH \geq 3 keskimäärin 17 tuntia 24-tunnin hoitajakson aikana Losec 20 mg:n annoksella.

Estämällä hapon eritystä ja alentamalla mahalaukun sisällön happamuutta omepratsoli annosriippuvaisesti vähentää/normalisoi esofaguksen hapolle altistumista potilailla, joilla on gastroesofageaalinen refluksisairaus.

Suolahapon erityksen estyminen on suhteessa plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän pinta-alaan (AUC) eikä pitoisuuteen plasmassa tiettyinä hetkenä.

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoidon aikana.

Vaikutus Helicobacter pyloriin

Helicobacter pylori liittyy happotauteihin. Pohjukais-suoli- ja mahahaavapotilailla noin 95 %:lla ja vastaavasti 70 %:lla tavataan tämä bakteeri. Näillä potilailla Helicobacter pylori on suurin syy gastriitin syntyyn. Helicobacter pylori yhdessä mahahapon kanssa on suurimpia syitä peptisten haavojen syntyyn. Helicobacter pylorilla on syy-yhteys mahakarsinooman kehittymiseen.

Omepratsolilla on in vitro bakterisidinen teho Helicobacter pyloriin.

Helicobacter pylorin eradikoiminen omepratsolilla ja antimikrobeilla lievittää nopeasti oireita, parantaa limakalvotelesioita ja aikaansaa pitkäaikaisen remission peptistä haavaa sairastavilla. Myös

komplikaatiot, kuten gastrointestinaalinen verenvuoto ja tarve pitkitettyyn hapon erityksen estolääkitykseen, vähenevät.

Haponestoon liittyvät muut vaikutukset

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

Mahahapon erityksen estäminen kaikin tavoin mukaan lukien protonipumpun estäjät, lisää mahasuolikanavassa normaalisti olevien bakteerien määrää. Hoito valmisteilla, jotka vähentävät mahahapon eritystä saattaa lisätä maha-suolitulehduksien, kuten salmonella tai kampylobakteeri, riskiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Omepratsolimagnesium on happolabiili ja siksi se otetaan oraalisesti enteropäällysteisinä rakeina tabletissa.

Losec enterokapseleiden ja Losec tablettien biologinen samanarvoisuus perustuen sekä omepratsolin AUC-pinta-alaan että maksimaaliseen pitoisuuteen plasmassa, on osoitettu kaikilla vahvuuksilla, 10 mg, 20 mg ja 40 mg.

Omepratsoli imeytyy ohutsuolesta noin 3-6 tunnissa. Yhden oraalisen Losec-annoksen biologinen hyötösuus on noin 35 %. Toistetun päivittäisen annoksen jälkeen biologinen hyötösuus nousee 60 %:iin.

Jakautumistilavuus terveissä koehenkilöissä on noin 0,3 l/kg. Sama on havaittu myös munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Vanhuksilla ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla jakautumistilavuus on hiukan alentunut. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta biologiseen hyötösuuteen.

Noin 95 % omepratsolista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Metabolia ja eliminaatio

Omepratsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on tavallisesti alle yhden tunnin eikä muutosta puoliintumisajassa tapahdu pitkäaikaishoidon aikana.

Omepratsoli metaboloituu täydellisesti sytokromi-P450 systeemissä (CYP), pääasiassa maksassa.

Pääosa metaboliasta on riippuvaista tietyistä polymorfina esiintyvistä CYP2C19 isoformista (S-mefenytosiini

hydroksilaasi), jonka vaikutuksesta syntyy hydroksiomepratsoli, päämetaboliitti

plasmassa. Kilpailevasta inhibitiosta johtuen on mahdollista, että omepratsolin ja muiden CYP2C19 substraattien välillä on metabolinen interaktio.

Interaktiotutkimukset Losecin ja eräiden muiden lääkkeiden välillä kuitenkin osoittavat, että omepratsoli, annettuna 20-40 mg toistuvien annoksien, ei vaikuta muihin CYP isoformeihin.

Metabolisia interaktioita ei ole kuvattu substraattien CYP1A2 (kofeiini, fenasetiini, teofylliini), CYP2C9 (S-varfariini, piroksikaami, diklofenaakki ja naprokseeni), CYP2D6 (metoprololi, propranololi), CYP2E1 (etanoli) ja CYP3A (siklosporiini, lidokaiini, kinidiini, estradioli, erytromysiini ja budesonidi) kanssa.

Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta haponeritykseen.

Noin 80 % oraalista annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loput ulosteeseen ja ovat pääasiassa peräisin sapen eritteestä.

Erityispopulasryhmät

Hitaat metaboloijat:

Noin 3 %:lla valkoihoisesta 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 oli heillä keskimäärin 5-10 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Myös keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni 3-5 kertaiseksi. Omepratsolin annostelua ei

kuitenkaan ole tarpeen muuttaa.

Heikentynyt maksan- tai munuaisten toiminta:

Omepratsolin systeeminen biologinen hyötyosuus ja eliminaatio eivät eroa merkittävästi potilaissa, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta. AUC-pinta-ala on lisääntynyt potilailla, joilla maksan toimintakyky on heikentynyt, mutta mitään viitteitä omepratsolin kumuloitumisesta oraalisen kerran päivässä annon yhteydessä ei ole havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa rotilla, jotka saivat elinikäisesti omepratsolia, havaittiin mahan ECL -solujen liikakasvua ja karsinoideja. Muutokset johtuvat pitkäaikaisesta gastriinin liikatuotannosta reaktionahapon 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:

mikrokiteinen selluloosa,
glyseryylimonostearaatti,
hydroksiopropyyliselluloosa,
hypromelloosi,
magnesiumstearaatti,
metakrylihappo-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 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus, joka koostuu alumiini-polyamidi /PVC levystä.

Pakkauskoko 7 ja 14 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei mahdollisesti ole saatavilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27596

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.1.2011