

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omeprazole-ratiopharm, 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 20 mg omeprasooli.  
INN. *Omeprazolium*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel sisaldab 80 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

Läbipaistmatu sinine/oranž, suurusega “2” kõva želatiinkapsel, mille kehale on pressitud märgistus “20” ja kaanele on pressitud märgistus “O”, sisaldab valgeid kuni beežikaid mikrograanuleid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Täiskasvanud

- Kaksteistsõrmikuhaavandite raviks ja retsidiivide vältimiseks
- Maohaavandite raviks ja retsidiivide vältimiseks
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infektsiooniga seotud peptilise haavandi raviks koos sobivate antibiootikumidega
- MSPVA-dest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite raviks
- MSPVA-dest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimiseks suurenenud riskiga patsientidel
- Refluksösofagiidi raviks
- Paranenud refluksösofagiidi korral retsidiivide ennetamine.
- Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiliseks raviks
- Zollingeri-Ellisoni sündroomi raviks

Lapsed

*Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga  $\geq 10$  kg*

- Refluksösofagiidi raviks
- Gastroösofageaalse reflukshaigusega seotud kõrvetiste ja maohappe tagasivoolu sümptomite raviks

*Lapsed ja noorukid vanuses üle 4 aasta*

- *H. pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi raviks koos antibiootikumidega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kaksteistsõrmikuhaavandid:

Tavaline annus on 20 mg üks kord ööpäevas. Ravi kestus on 2...4 nädalat.

Maohaavandid:

Tavaline annus on 20 mg üks kord ööpäevas. Ravi kestus on 4...8 nädalat.

MSPVA-dest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi:

Tavaline annus on 20 mg ööpäevas. Ravi kestus on 4...8 nädalat.

MSPVA-dest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine suurenenud riskiga patsientidel:

Tavaline annus on 20 mg ööpäevas.

Refluksösofagiit:

Tavaline annus on 20 mg üks kord ööpäevas. Ravi kestus on 4...8 nädalat.

Märkused:

Kaksteistsõrmikuhaavandi, maohaavandi ja refluksösofagiidi korral saab üksikjuhtudel suurendada omeprasooli annust 40 mg omeprasoolini üks kord ööpäevas.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel kasutatakse omeprasooli monoteerapiana üksnes juhul kui eradikatsioonravi ei ole näidustatud.

Paranenud refluksösofagiidi retsidiivide ennetamine:

Tavaline annus on 10...20 mg ööpäevas, sõltuvalt kliinilisest ravivastusest. Omeprazole-ratiopharm, 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid ei sobi 10 mg annuse manustamiseks. Selle annuse kasutamiseks tuleb valida teised ravimvormid.

Gastroösofageaalse refluksiga sümptomaatiline ravi:

Tavaline annus on 10...20 mg ööpäevas, sõltuvalt kliinilisest ravivastusest. Ravi kestus on 2...4 nädalat. Omeprazole-ratiopharm, 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid ei sobi 10 mg annuse manustamiseks. Selle annuse kasutamiseks tuleb valida teised ravimvormid.

Kui patsiendi sümptomid ei ole 2-nädalase raviga üldse paranenud, tuleb läbi viia täpsustavad uuringud.

Zollinger-Ellisoni sündroom:

Annus tuleb määrata individuaalselt, ravi jätkatakse arsti järelevalve all niikaua kui see on kliiniliselt näidustatud. Soovitav algannus on 60 mg üks kord ööpäevas. Kui ööpäevane annus ületab 80 mg, tuleb see jagada kaheks annuseks ning manustada kaks korda ööpäevas (iga 12 h järel). Zollinger-Ellisoni sündroomi ravil puuduvad ajalised piirangud.

Eakad:

Eakatel ei ole vaja annuseid kohandada.

**Annustamine lastele**

Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga  $\geq 10$  kg

*Refluksösofagiidi ravi*

*Gastroösofageaalse refluksiga seotud kõrvetiste ja maohappe tagasivoolu sümptomite ravi*

Annustamissoovitused on järgmised:

Vanus	Kehakaal	Annustamine
$\geq 1$ aasta	10...20 kg	10 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib annust suurendada 20 milligrammini üks kord päevas.

≥ 2 aasta	> 20 kg	20 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib annust suurendada 40 milligrammini üks kord päevas.
-----------	---------	---

*Refluksösofagiit*: ravi kestus on 4...8 nädalat.

*Gastroösofageaalse refluksaigusega seotud kõrvetiste ja happe regurgitatsiooni sümptomaatiline ravi*: ravi kestus on 2...4 nädalat. Kui 2...4 nädala jooksul ei ole saavutatud sümptomite üle kontrolli, tuleb patsiendile teha edasised uuringud.

#### Lapsed ja noorukid vanuses üle 4 aasta

##### *H. pylori* poolt põhjustatud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Sobiva kombinatsioonravi valikul tuleb arvestada ametlikke riiklikke, regionaalseid ja kohalikke antibiootikumravi juhiseid seoses bakterite resistentsuse, ravi kestuse (tavaliselt 7 päeva, aga mõnikord kuni 14 päeva) ning antibiootikumide õige kasutamisega.

Ravi peab kontrollima spetsialist.

Annustamissoovitused on järgmised.

Kehakaal	Annustamine
15...30 kg	Kombinatsioon kahe antibiootikumiga: omeprasooli 10 mg, amoksiitsilliini 25 mg/kg kehakaalu kohta ja klaritromütsiini 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatakse korraga, kaks korda ööpäevas, ühe nädala jooksul.
31...40 kg	Kombinatsioon kahe antibiootikumiga: omeprasooli 20 mg, amoksiitsilliini 750 mg ja klaritromütsiini 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatakse korraga, kaks korda ööpäevas, ühe nädala jooksul.
> 40 kg	Kombinatsioon kahe antibiootikumiga: omeprasooli 20 mg, amoksiitsilliini 1 g ja klaritromütsiini 500 mg manustatakse korraga, kaks korda ööpäevas, ühe nädala jooksul.

#### Neerufunktsiooni kahjustus:

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada.

#### Maksafunktsiooni kahjustus:

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib piisav ööpäevane annus olla 10...20 mg (vt lõik 5.2).

#### Manustamisviis

Kapslid neelatakse alla tervelt koos piisava koguse (nt 1 klaasitäie) veega, eelistatult hommikuti enne söögikorda (hommikusööki) (vt ka lõigud 4.5 ja 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus omeprasooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Sarnaselt teiste prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d) ei tohi omeprasooli kasutada samaaegselt nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ükskõik milliste hoiatavate sümptomite olemasolul (nt oluline tahtmatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse või veriroe) ning kui esineb maohaavand või kahtlus sellele, tuleb välistada pahaloomuline kasvaja, sest ravi võib leevendada sümptomeid ja diagnoosimist edasi lükata.

Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri kombinatsiooni prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatuks, on soovitatav

tähelepanelik kliiniline jälgimine (st viiruskoormus) kombinatsioonis atasanaviiri annuse suurendamisega 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga. Omeprasooli annust 20 mg ei tohi ületada.

Nagu kõik hapet blokeerivad ravimid, võib ka omeprasool vähendada vitamiin B<sub>12</sub> (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või akloorhüdria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalist ravi saavatel, organismi vähenenud varudega patsientidel või neil, kel esinevad riskitegurid vitamiin B<sub>12</sub> vähenenud imendumise näol.

Omeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Ravi alustamisel või lõpetamisel omeprasooliga tuleb mõelda koostoimete võimalikkusele ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C19 kaudu. Esineb koostoime klopidooreeli ja omeprasooli vahel (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähtsus on ebaselge. Ettevaatusabinõuna ei soovitata omeprasooli ja klopidooreeli korraga kasutada.

Prootonpumba inhibiitorite kasutamine, eeskätt suurte annuste ja pikaajalise ravi (> 1 aasta) korral, võib mõõdukalt suurendada riski puusa, randme ja lülisamba luumurru tekkeks, seda peamiselt eakatel või teiste tuntud riskitegurite olemasolul. Jälgimisuuringute andmetel võib prootonpumba inhibiitorite kasutamine suurendada üldist luumurru riski 10...40% võrra. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teistest riskiteguritest. Osteoporoosi riskiga patsientide ravi peab olema vastavuses kliiniliste ravijuhistega ning nad peavad saama piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

#### *Hüpomagneesemia*

On teatatud raskest hüpomagneesemiast patsientidel, kes said ravi PPI-ga (nt omeprasooliga) vähemalt kolme kuu, kuid enamikul juhtudest aasta jooksul. Võivad esineda hüpomagneesemia tõsised ilmingud nagu kurnatus, tetaania, deliirium, konvulsioonid, peeringlus ja ventrikulaarne arütmia, mida on aga hiiliva alguse tõttu kerge mitte tähele panna. Enamiku patsientide puhul paranes hüpomagneesemia pärast PPI ära jätmist ja magneesiumi asendusravi.

Patsientide puhul, kes eeldatavasti peavad saama pikaajalist ravi või võtavad PPI-d koos digoksiini või hüpomagneesemiat põhjustavate ravimitega (nt diureetikumidega), peab tervishoiutöötaja kaaluma magneesiumi taseme määramist enne PPI ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal.

Mõned krooniliste haigustega lapsed võivad vajada pikaajalist ravi, kuigi see ei ole soovitatav.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada riski haigestuda seedetrakti infektsioonidesse, mida põhjustavad *Salmonella* ja *Campylobacter* ning võimalik, et hospitaliseeritud patsientidel ka *Clostridium difficile* (vt lõik 5.1).

Nagu iga pikaajalise ravi korral, peab patsiente regulaarselt jälgima, eriti kui raviperiood ületab 1 aasta.

#### *Häired laboratoorsete uuringute tegemisel*

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Omeprazol-ratiopharm'iga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

#### *Subakuutne naha erütematoosne luupus*

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva subakuutse naha erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Omeprazole-ratiopharm'i kasutamise katkestamist. Subakuutse naha erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

### Abiained

#### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

#### *Sahharoos*

Päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltosaasipuudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Omeprasooli toimed teiste toimeainete farmakokineetikale

#### Toimeained, mille imendumine sõltub pH-st

Maohappesuse vähenemine omeprasoolravi ajal võib suurendada või vähendada nende toimeainete imendumist, mille absorptsioon sõltub mao pH-st.

#### *Nelfinaviir, atasanaviir*

Nelfinaviiri ja atasanaviiri sisaldus plasmas väheneb manustamisel koos omeprasooliga.

Omeprasooli samaaegne manustamine koos nelfinaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Omeprasooli samaaegne manustamine (40 mg üks kord päevas) vähendas keskmist nelfinaviiri ekspositsiooni umbes 40% ja farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine ekspositsioon vähenes umbes 75...90%. Koostoime võib hõlmata ka CYP2C19 inhibeerimist.

Omeprasooli samaaegne manustamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri (300 mg) või ritonaviiri (100 mg) samaaegne manustamine tervetele vabatahtlikele andis tulemuseks 75%-lise atasanaviiri ekspositsiooni vähenemise. Atasanaviiri annuse suurendamine 400 milligrammini ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine koos 400 mg atasanaviiri või 100 mg ritonaviiriga tervetele vabatahtlikele andis tulemuseks umbes 30%-lise atasanaviiri ekspositsioon vähenemise võrreldes 300 mg atasanaviiri või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

#### *Digoksiin*

Tervete vabatahtlike samaaegne ravi omeprasooli (20 mg päevas) ja digoksiiniga suurendas digoksiini biosaadavust 10% võrra. Digoksiini toksilisusest on teatatud harva. Siiski tuleb olla ettevaatlik suurte omeprasooli annuste manustamisel eakatele patsientidele. Sel juhul tuleb jälgida digoksiini sisaldust veres.

#### *Klopidogreel*

Ristivas kliinilises uuringus manustati klopidogreeli (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg ööpäevas) üksi ja koos omeprasooliga (80 mg samal ajal klopidogreeliga) viie päeva jooksul. Klopidogreeli aktiivse metaboliidi ekspositsioon vähenes 46% (1. päeval) ja 42% (5. päeval), kui klopidogreeli ja omeprasooli manustati koos. Keskmine trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine (IPA) oli vähenenud 47% võrra (24. tunnil) ja 30% võrra (5. päeval), kui klopidogreeli ja omeprasooli manustati koos. Teises uuringus näidati, et klopidogreeli ja omeprasooli manustamine erinevatel aegadel ei vältinud nende koostoimet, mille põhjuseks on tõenäoliselt omeprasooli inhibeeriv toime CYP2C19-le. Jälgimis- ja kliinilistest uuringutest pärinevad andmed selle farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime kliinilise mõju kohta suurte kardiovaskulaarsete sündmuste seisukohalt on vasturääkivad.

#### *Muud toimeained*

Posakonasooli, erlotiniibi, ketokonasooli ja itrakonasooli imendumine on oluliselt vähenenud ja seega võib nende kliiniline tõhusus väheneda. Posakonasooli ja erlotiniibi puhul tuleb samaaegset kasutamist vältida.

#### CYP2C19 poolt metaboliseeritavad toimeained

Omeprasool on mõõdukas CYP2C19 inhibiitor, mis on peamine omeprasooli metaboliseeriv ensüüm. Seega võib samuti CYP2C19 poolt metaboliseeritavate korruga manustatavate toimeainete metabolism olla vähenenud ja nende süsteemne ekspositsioon suurenenud. Selliste ravimite näideteks on R-varfariin ning muud vitamiin K antagonistid, tsilostasool, diasepaam ja fenütoiin.

#### *Tsilostasool*

Ristivas uuringus tervetele isikutele manustatud omeprasool annuses 40 mg suurendas tsilostasooli  $C_{\max}$ -i ja AUC-d vastavalt 18% ja 26% võrra ning ühe selle aktiivse metaboliidi vastavaid näitajaid 29% ja 69%.

#### *Fenütoiin*

Fenütoiini plasmakontsentratsiooni jälgimine on soovitatav esimese kahe nädala jooksul pärast ravi alustamist omeprasooliga ning kui fenütoiini annust kohandatakse, tuleb omeprasoolravi lõpetamisel jälgida fenütoiini sisaldust veres ja kohandada annuseid.

#### Teadmata mehhanism

#### *Sakvinaaviir*

Omeprasooli samaaegne manustamine koos sakvinaaviiri/ritonaviiriga põhjustas sakvinaaviiri sisalduse suurenemist plasmas umbes 70% võrra, mis oli HIV-infektsiooniga patsientidele hästi talutav.

#### *Takroliimus*

On teatatud, et samaaegne manustamine koos omeprasooliga suurendab takroliimuse sisaldust seerumis. Takroliimuse kontsentratsioone ja neerutalitlust (kreatiniini kliirensit) tuleb tähelepanelikumalt jälgida ja vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.

#### *Metotreksaat*

Mõnedel patsientidel on teatatud metotreksaadi taseme tõusust pärast manustamist koos prootonpumba inhibiitoritega. Metotreksaadi suurte annuste manustamisel võib olla vajalik kaaluda omeprasoolravi ajutist ärajätmist.

#### Teiste toimeainete toimed omeprasooli farmakokineetikale

#### CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibiitorid

Et omeprasooli metaboliseerivad CYP2C19 ja CYP3A4, võivad toimeained, mis teadaolevalt inhibeerivad CYP2C19 ja CYP3A4 (nagu klaritromütsiin ja vorikonasool), põhjustada omeprasooli sisalduse suurenemist seerumis, vähendades omeprasooli metabolismi kiirust. Samaaegne ravi vorikonasooliga põhjustas omeprasooli ekspositsiooni enam kui kahekordistumise. Et omeprasooli suured annused on hästi talutavad, ei ole omeprasooli annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Siiski tuleb annuse kohandamist kaaluda raske maksapuudulikkusega patsientidel ja juhul, kui on näidustatud pikaajaline ravi.

#### CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerijad

Toimeained, mis teadaolevalt indutseerivad CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemat (nagu rifampitsiin ja naistepuna), võivad põhjustada omeprasoolisisalduse vähenemist seerumis, suurendades omeprasooli metabolismi kiirust.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Kolme prospektiivse epidemioloogilise uuringu tulemused (enam kui 1000 ekspositsiooni lõpptulemust) ei näita omeprasooli negatiivseid toimeid rasedusele ega loote/vastsündinu tervisele. Omeprasooli võib raseduse ajal kasutada.

#### Imetamine

Omeprasool eritub rinnapiima, kuid terapeutiliste annuste kasutamisel ei mõjuta tõenäoliselt last.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Omeprasool ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Võivad esineda kõrvaltoimed nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende esinemisel ei tohi patsiendid juhtida autot ega töötada masinatega.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (1...10%-l patsientidest) on peavalu, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus ja iiveldus/oksendamise.

#### Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevad kõrvaltoimed on kindlaks tehtud või neid on kahtlustatud omeprasooli kliiniliste uuringute programmis või turuletulekujärgselt. Ükski neist ei olnud annusega seotud. Alltoodud kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside alusel. Kõrvaltoimed on defineeritud vastavalt järgmistele kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Harv: Leukopeenia, trombotsütopeenia

Väga harv: Agranulotsütoos, pantsütopeenia

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: Ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Harv: Hüponatreemia

Teadmata: Hüpomagneseemia (vt lõik 4.4). Raske hüpomagneseemia võib viia hüpokaltseemia tekkeni.

#### *Psühhiaatrilised häired*

Aeg-ajalt: Unetus

Harv: Agiteeritus, segasus, depressioon

Väga harv: Agressiivsus, hallutsinatsioonid

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: Peavalu

Aeg-ajalt: Pearinglus, paresteesia, unisus

Harv: Maitsetundlikkuse häired

#### *Silma kahjustused*

Harv: Hägune nägemine

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Aeg-ajalt: Peapööritus (vertiigo)

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Harv: Bronhospasm

### *Seedetrakti häired*

Sage: Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)  
Harv: Suukuivus, stomatiit, seedetrakti kandidiaas, mikroskoopiline koliit

### *Maksa ja sapiteede häired*

Aeg-ajalt: Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine  
Harv: Hepatiit koos ikterusega või ilma  
Väga harv: Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: Dermatiit, kihelus, lööve, urtikaaria  
Harv: Alopeetsia, fotosensitiivsus  
Väga harv: Multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)  
Teadmata: Subakuutne naha erütematoosne luupus (vt lõik 4.4).

### *Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt: Puusa, randme või lülisamba luumurd (vt lõik 4.4)  
Harv: Artralgia, müalgia  
Väga harv: Lihasnõrkus

### *Neerude ja kuseteede häired*

Harv: Interstitsiaalne nefriit

### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired*

Väga harv: Günekomastia

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Aeg-ajalt: Halb enesetunne, perifeerne turse  
Harv: Suurenenud higistamine

## Lapsed

Omeprasooli ohutust on hinnatud kokku 310 lapsel vanuses 0...16 aastat, kellel esines happega seotud haigus. Olemas on piiratud pikaajalise ohutuse andmed 46 lapse kohta, kes said säilitusravi omeprasooliga raske erosiivse ösofagiidi kliinilises uuringus kuni 749 päeva jooksul. Kõrvaltoimete profiil oli üldiselt sama kui täiskasvanuil nii lühi- kui ka pikaajalise ravi korral. Puuduvad pikaajalised andmed omeprasoolravi mõju kohta puberteedile ja kasvule.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Omeprasooli üleannustamise kohta inimestel puudub piisav informatsioon. Kirjanduses on kirjeldatud annuseid kuni 560 mg ja üksikjuhtudel on teatatud suukaudsetest üksikannustest kuni 2400 mg omeprasooli (120 korda suurem tavapärasest soovitatavast kliinilisest annusest). Teatatud on iiveldusest, oksendamisest, pearinglusest, kõhuvalust, kõhulahtisusest ja peavalust. Samuti on üksikjuhtudel kirjeldatud apaatiat, depressiooni ja segasust.

Omeprasooli üleannustamisega seoses kirjeldatud sümptomid on olnud mööduvad ja tõsistest tagajärgedest ei ole teatatud. Eliminatsiooni kiirus oli suuremate annuste puhul muutumatu (esimese järgu kineetika). Ravi on sümptomaatiline, vastavalt vajadusele.



## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed prootonpumba inhibiitorid, ATC-kood: A02BC01

Omeprasool on prootonpumba inhibiitor, st omeprasool pärsib vahetult ja annusest sõltuvalt ensüümi  $H^+/K^+$  -ATP-aasi, mis tagab maohappe sekretsiooni mao parietaalrakkudest. Tänu selektiivsele intratsellulaarsele toimemehhanismile, sõltumatu membraani histamiini ( $H_2$ ) ja muskariini ( $M_1$ ) retseptoritest või ka gastrinergilistest retseptoritest, kuulub omeprasool happeinhibiitorite klassi, mis blokeerivad terminaalset sekretsiooniprotsessi.

Tulenevalt toimemehhanismist vähendab omeprasool mitte ainult basaalselt, vaid ka stimuleeritavat happesekretsiooni, sõltumata stiimuli tüübist. Omeprasool tõstab mao pH väärtust ja vähendab sekretsiooni mahtu. Nõrga aluse ja eelravimina kontsentreerub omeprasool parietaalrakkude happelises keskkonnas ( $pH < 4$ ) ja muutub aktiivseks vormiks (omeprasoolsulfoonamiidiks). Üksnes mao parietaalrakkudes täheldati piisavalt madalat pH väärtust, mis selgitab omeprasooli kõrget spetsiifilisust.

Kui ensüümsüsteem on juba inhibeeritud, pH tase tõuseb ja mao parietaalrakkudes kumuleerub või konverteerub vähem omeprasooli. Omeprasooli akumulatsioon on seega reguleeritud *feedback*-laadse mehhanismiga.

Antisekretoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriinisaldus vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel. CgA suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinikavajate uuringuid.

Olemasolevad avaldatud tõendid näitavad, et prootonpumba inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA mõõtmist. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Pikaajalisel kasutamisel on täheldatud kergelt kuni mõõdukat ECL-rakkude (enterokromafiinsed rakud) hüpertroofiat. Loomeksperimentides leitud kartsinoide (vt lõik 5.3) ei ole inimestel seni täheldatud.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist algab peensooles omeprasooli vabanemine gastroresistentsetest graanulitest. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1...3 tunni möödumisel. Plasma poolestusaeg on umbes 40 minutit ja plasma kliirens 0,3...0,6 l/min. Väikesel protsendil patsientidest täheldati eliminatsiooni aeglustumist (nn "aeglased metaboliseerijad" seoses CYP2C19). Terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg võib pikeneda nendel juhtudel umbes 3 korda ja kontsentratsiooni-ajakõvera aluse pindala (AUC) suurendada kuni 10 korda.

Omeprasoolil on suhteliselt väike jaotusruumala (0,3 l/kg). Plasmaproteiinidega seondub ca. 95%. Nõrga alusena kontsentreerub omeprasool parietaalraku intratsellulaarses kanalisüsteemi happelises keskkonnas. Happelises miljöös omeprasool protoniseeritakse ja konverteeritakse tegelikult toimeaineks omeprasoolsulfeenamiidiks. Toimeaine seondub kovalentselt mao parietaalraku sekretoorse membraani prootonpumbaga ( $H^+/K^+$  -ATP-aas) ja pärsib ensüümi aktiivsust. Happe teket inhibeeriva toime kestus on seetõttu oluliselt pikem, kui omeprasool-aluse plasmas eksisteerimise aeg. Happesekretsiooni pärssimise ulatus ei sõltu plasmakontsentratsioonist mingil ajahetkel, vaid korreleerub plasma kontsentratsiooni-ajakõvera aluse pindalaga (AUC).

Omeprasool metaboliseeritakse täielikult peamiselt maksas CYP2C19 vahendusel sulfooniks, sulfiidiks ja hüdroksüderivaatideks, mis on inaktiivsed metaboliidid. Peaaegu 80% suukaudselt manustatud annusest eritub metaboliitidena neerude kaudu. Põhimetaboliidid uriinis on hüdroksü-omeprasool ja vastav karboksüülhape.

Omeprasooli kineetika neerupuudulikkusega patsientidel sarnaneb tervetele katsealustele. Kuna renaalne eliminatsioon on omeprasooli metaboliitide tähtsaim eritumisviis, väheneb

eliminatsioonimäär sõltuvalt neerufunktsiooni langusest. Kumulatsiooni on siiski võimalik vältida annustamisega 1 kord ööpäevas.

#### Biosaadavus

Omeprasooli üksikannuse (20 mg) biosaadavus on ligikaudu 35%. Korduval manustamisel tõuseb biosaadavus ligikaudu 60%-ni. Maksafunktsiooni häiretega patsientidel võib biosaadavus vähenenud esmapassaaži efekti tõttu tõusta 90%-ni.

Omeprasooli biosaadavus on eakatel veidi tõusnud ning eliminatsioonikiirus on veidi aeglustunud. Individuaalsed väärtused on siiski peaaegu võrdsed noorte tervete isikutega ning ei ole tõendatud, et omeprasooli tavapäraste annuste kasutamisel võiks väheneda ravimi talutavus.

Pärast 40 mg omeprasooli intravenoosset manustamist 5 päeva jooksul suurenes mõõdetud absoluutne biosaadavus ligikaudu 50% võrra; seda selgitab hepaatilise kliirensi vähenemine, mille põhjuseks on CYP2C19 ensüümi saturatsioon.

Kroonilise maksahaigusega patsientidel on omeprasooli kliirens vähenenud ning plasma poolväärtusaeg võib pikeneda kuni ligikaudu 3 tunnini. Biosaadavus võib olla üle 90%. Omeprasool oli hästi talutav annustes 20 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, omeprasooli ja selle metaboliitide kuhjumist organismis ei täheldatud.

20 mg omeprasooli kapslite kasutamisel on tõestatud bioekvivalentsus referentsravimiga nii üksikannuse kui korduva annustamise uuringutes.

Samuti on uuritud samaaegselt manustatud toidu mõju omeprasooli 20 mg kapslite biosaadavusele. Toidu mõjul hilines ning vähenes mõnevõrra omeprasooli imendumine nii geneerilise kui ka referentsravimi kasutamisel.

Seetõttu võetakse Omeprazole-ratiopharm 20 mg kapsleid enne sööki.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes ei leitud viiteid siiani tundmatutele kõrvaltoimetele inimestel. Rottidel, kellel viidi läbi eluaegsed uuringud (omeprasooli manustamine või osaline fundektoomia), leiti mao ECL-rakkude hüperplaasiat ja kartsinoide. Nende muutuste põhjuseks on happe pärssimisest tingitud püsiv hüpergastrineemia.

Mutageensuse uuringutes (*in vivo* ja *in vitro*) ei täheldatud kliinilise tähtsusega muutusi.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### *Kapsli sisu:*

Suhkrusfäärid (sahharoos, maisitärklis)

Povidoon (K-30)

Hüpromelloos (viskoossusega 3 mPas)

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi-kopolümeer (1:1)

Naatriumlaurüülsulfaat

Naatriumtärlisglükolaat (tüüp A)

Trinaatriumfosfaat

Talk

Trietüülsitraat

Titaandioksiid (E171)

Naatriumhüdroksiid

#### *Kapsli kest:*

Kinoliinkollane (E104)

Erütrosiin (E127)

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)  
Destilleeritud vesi

*Kapsli kate:*  
Erütrosiin (E127)  
Indigokarmiin (E132)  
Titaandioksiid (E171)  
Destilleeritud vesi  
Želatiin

*Valge trüükivärv:* šellak, veevaba etanool, isopropüülalkohol, propüleenglükool, n-butüülalkohol, polüvinüülpürrolidoon, naatriumhüdroksiid, titaandioksiid (E171)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

HDPE-pudel: Hoida originaalpakendis, tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist kõlblikkusaeg 56 päeva.

Alu/alu blister: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kartongkarbis on polüpropüleenist korgiga HDPE-pudel, mis on varustatud polüetüleenist kuivatusainega.

Pudelis on 15, 30, 60 või 100 gastroresistentset kõvakapslit

Alu/alu blistrid:

15, 30, 56 või 60 gastroresistentset kõvakapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH,  
Graf-Arco-Str. 3,  
89079 Ulm,  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

316900

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 1.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2020