

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omeprazole 20 mg, gastroresistentse kõvakapslid
Omeprazole 40 mg, gastroresistentse kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Omeprazole 20 mg
Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 20 mg omeprasooli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks 20 mg gastroresistentne kõvakapsel sisaldab kuni 39,9 mg sahharoosi.

Omeprazole 40 mg
Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 40 mg omeprasooli.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks 40 mg gastroresistentne kõvakapsel sisaldab kuni 79,8 mg sahharoosi.

INN. *Omeprazole*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

Omeprazole 20 mg
Valge kaane ja valge kehaga želatiinist kõvakapsel, mis sisaldab valkjaid kuni helepruunikaid pelletteid.

Omeprazole 40 mg
Valge kaane ja helepruuni kehaga želatiinist kõvakapsel, mis sisaldab valkjaid kuni helepruunikaid pelletteid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Omeprazole kapslid on näidustatud:

Täiskasvanud:

- Kaksteistsõrmikuhaavandite ravi ja retsidiivide vältimine
- Maohaavandite ravi ja retsidiivide vältimine
- *Helicobacter pylori* eradikatsioon peptiliste haavanditega patsientidel koos sobivate antibiootikumidega
- Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi
- Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskiga patsientidel
- Refluksösofagiidi ravi

- Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaline ravi
- Gastroösofageaalse refluksahaiguse sümptomaatiline ravi
- Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi

Lapsed

Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga vähemalt 10 kg

- Refluksösofagiidi ravi
- Gastroösofageaalse refluksahaigusega seotud kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasivoolusümptomite sümptomaatiline ravi

Lapsed vanuses üle 4 aasta ja noorukid

- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi koos antibiootikumidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine täiskasvanutel

Kaksteistsõrmikuhaavandite ravi

Ägeda kaksteistsõrmikuhaavandi korral on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest toimub paranemine kahe nädala jooksul. Patsiendid, kellel esmase kuuriga ei ole ilmnenud täielikku paranemist, paranevad tavaliselt järgneva kahe nädalase raviperioodi jooksul. Ravile halvasti alluva kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel on soovitatav kasutada annust 40 mg üks kord ööpäevas ja paranemine toimub tavaliselt nelja nädala jooksul.

Kaksteistsõrmikuhaavandite retsidiivide vältimine

Kaksteistsõrmikuhaavandi retsidiivide vältimiseks *H. pylori* negatiivsetel patsientidel või kui *H. pylori* eradikatsioon ei ole võimalik, on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Mõnedel patsientidel võib küllaldane olla 10 mg päevaannus. Ebapiisava ravitulemuse korral võib annust suurendada kuni 40 mg-ni.

Maohaavandite ravi

Soovitatav annus on 20 mg üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsientidel, kellel esmase kuuriga ei ole ilmnenud täielikku paranemist, toimub paranemine tavaliselt järgneva neljanädalase raviperioodi jooksul. Ravile halvasti alluva maohaavandiga patsientidel on soovitatav kasutada annust 40 mg üks kord ööpäevas ja paranemine toimub tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

Maohaavandite retsidiivide vältimine

Ravile halvasti alluva maohaavandi retsidiivide vältimiseks on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada kuni 40 mg-ni üks kord ööpäevas.

H. pylori eradikatsioon peptiliste haavanditega patsientidel

H. pylori eradikatsiooniks tuleb antibiootikumide valikul arvestada iga patsiendi ravimtaluvusega ning lähtuda kohalikest kehtivatest ravijuhistest.

- omeprasool 20 mg + klaritromütsiin 500 mg + amoksiitsilliin 1000 mg, igapäev kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul või
- omeprasool 20 mg + klaritromütsiin 250 mg (või 500 mg) + metronidasool 400 mg (või 500 mg või tinidasool 500 mg), igapäev kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul või
- omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas + amoksiitsilliin 500 mg ja metronidasool 400 mg (või 500 mg või tinidasool 500 mg), kumbagi kolm korda ööpäevas ühe nädala jooksul.

Kui patsient jääb *H. pylori* positiivseks, võib ravikuuri korrata.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi
Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite raviks on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest toimub paranemine nelja

nädala jooksul. Patsientidel, kellel esmase kuuriga ei ole ilmnunud täielikku paranemist, toimub paranemine tavaliselt järgneva neljanädalase raviperioodi jooksul.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskiga patsientidel

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimiseks riskiga patsientidel (vanus > 60 a., anamneesis mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand, varasemas anamneesis seedetrakti ülaosa veritsus) on soovituslik annus 20 mg üks kord ööpäevas.

Refluksösofagiidi ravi

Soovitav annus on 20 mg üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsientidel, kellel esmase kuuriga ei ole ilmnunud täielikku paranemist, toimub paranemine tavaliselt järgneva neljanädalase raviperioodi jooksul.

Raske ösofagiidi korral on soovitatav annus 40 mg üks kord ööpäevas ning paranemine toimub tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaline ravi

Paranenud refluksösofagiidi pikaajaliseks raviks on soovitatav annus 10 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada 20...40 mg-ni üks kord ööpäevas.

Gastroösofageaalse refluksiga seotud sümptomaatiline ravi

Soovitav annus on 20 mg üks kord ööpäevas. Küllaldase ravivastuse võib saavutada juba annusega 10 mg ööpäevas ja seetõttu võib mõelda annuse individuaalsele kohandamisele.

Kui nelja nädala jooksul ei ole 20 mg annusega sümptomite üle kontrolli saavutatud, tuleb mõelda täiendavatele uuringutele.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi

Zollingeri-Ellisoni sündroomi korral tuleb annus kohandada individuaalselt ja ravi jätkata seni, kuni see on kliiniliselt näidustatud. Soovitav algannus on 60 mg ööpäevas. Kõigil rasketel juhtudel ja ebapiisava ravivastuse korral teiste ravivõtetega on saavutatud küllaldane kontroll ja enam kui 90%-l patsientidest on säilitusannuseks 20...120 mg ööpäevas. Kui vajalik annus on suurem kui 80 mg ööpäevas, tuleb see jagada kaheks üksikannuseks.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga vähemalt 10 kg

Refluksösofagiidi ravi

Gastroösofageaalse refluksiga seotud kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasivoolumisümptomite sümptomaatiline ravi

Annustamissoovitused on järgnevad:

Vanus	Kehakaal	Annustamine
≥ 1 aasta	10...20 kg	10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib vajadusel suurendada kuni 20 mg-ni üks kord ööpäevas.
≥ 2 aasta	> 20 kg	20 mg üks kord ööpäevas. Annust võib vajadusel suurendada kuni 40 mg-ni üks kord ööpäevas.

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

Gastroösofageaalse refluksiga seotud kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasivoolumisümptomite sümptomaatiline ravi: ravi kestus on 2...4 nädalat. Kui 2...4 nädala jooksul ei ole sümptomeid kontrolli alla saadud, tuleb patsiendile teha täiendavaid uuringuid.

Lapsed vanuses üle 4 aasta ja noorukid

H. pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Sobiva kombinatsioonravi valikul tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest juhistest bakteriaalse resistentsuse, ravi kestuse (tavaliselt 7, aga mõnikord kuni 14 päeva) ja antibakteriaalsete ravimite asjakohase kasutuse kohta.

Ravi peab korraldama spetsialist.

Annustamissoovitused on järgnevad:

Kehakaal	Annustamine
15...30 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: omeprasool 10 mg, amoksitsilliin 25 mg/kg ja klaritromütsiin 7,5 mg/kg manustatuna koos kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul
31...40 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: omeprasool 20 mg, amoksitsilliin 750 mg ja klaritromütsiin 7,5 mg/kg manustatuna koos kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul
> 40 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: omeprasool 20 mg, amoksitsilliin 1 g ja klaritromütsiin 500 mg manustatuna koos kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni häire

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni häire

Maksafunktsiooni häirega patsientidele võib olla küllaldane ööpäevase annuse suurus 10...20 mg (vt lõik 5.2).

Eakad (>65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Näidustused ja soovitatud annused on seotud tugevusega. Kõiki tugevusi ei pruugi turustada.

Manustamisviis

Omepr kapsleid on soovitatav võtta hommikuti (eelistatult mitte söögi ajal) ning neelata need tervelt alla koos poole klaasi veega. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

Neelamisraskusega patsiendid ning lapsed, kes oskavad juua või neelata pooltahket toitu võivad kapsli avada ning selle sisu neelata poole klaasitäie veega või segades selle eelnevalt kergelt happelises vedelikus, nt puuviljamahlas või õunakastmes või gaseerimata vees. Patsientidele tuleb öelda, et segu tuleb tarvitada kohe pärast valmistamist (või kuni 30 minuti jooksul) ja alati segada vahetult enne joomist ning loputada alla poole klaasi veega.

Alternatiivse võimalusena võivad patsiendid kapsleid imeda ja neelata graanulid alla poole klaasitäie veega. Enterokattega graanuleid ei tohi närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Nagu ka teisi prootonpumba inhibiitoreid, ei tohi omeprasooli manustada koos nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui patsiendil ilmneb mõni häiresümptomitest (nt kehakaalu tahtmatu märkimisväärne langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse või veriroe) ning maohaavandi olemasolul või selle kahtlusel, tuleb välistada pahaloomulise kasvaja võimalus, sest ravi võib nimetatud sümptomeid leevendada ja seetõttu põhjustada diagnoosi hilinemist.

Atasaviiri ei soovitata manustada koos prootonpumba inhibiitoritega (vt lõik 4.5). Kui atasaviiri kombineerimist prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatuks, on soovitatav patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (nt viiruse hulka veres) ning samal ajal suurendada atasaviiri annust 400 mg-ni koos 100 mg ritonaviiriga; omeprasooli annust 20 mg ei tohi ületada.

Sarnaselt teiste maohapet blokeerivate ravimitega võib omeprasool vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdrria tõttu. Seda võimalust tuleb pikaajalise ravi korral arvestada patsientide puhul, kellel organismi varud on väikesed või kellel on B₁₂-vitamiini imendumishäire riskitegureid.

Omeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Omeprasoolravi alustades või lõpetades tuleb arvestada koostoimete võimalusega ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C19 kaudu. Koostoimet on täheldatud klopidoogreeli ja omeprasooli vahel (vt lõik 4.5). Kirjeldatud koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Ettevaatusabinõuna tuleb omeprasooli ja klopidoogreeli üheaegset manustamist vältida.

Vähemalt kolm kuud, ja enamikel juhtudel aasta, prootonpumba inhibiitoritega (nagu omeprasool) ravitud patsientidel on teatatud raskest hüpomagneesemiast. Ilmneda võivad hüpomagneesemia tõsised tunnused, nagu nt väsimus, kangeuskramplikkus, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata varjatult ja jääda tähelepanuta. Enamusel sellistest patsientidest hüpomagneesemia taandus pärast magneesiumivarude täiendamist ja prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

Eeldatavasti pikaajalisele ravile jäävatel patsientidel või neil, kes võtavad prootonpumba inhibiitoreid koos digoksiiniga või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneesemiat (nt diureetikumid) peavad meditsiinilist mõtlemist magneesiumisisalduse mõõtmisele enne ravi alustamist prootonpumba inhibiitoriga ja perioodiliselt ravi ajal.

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kasutatuna suurtes annustes ja pika aja jooksul (>1 aasta), võivad vähesel määral suurendada puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurdude tekkeriski, valdavalt eakatel või teiste teadaolevate riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringud viitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad luumurru tekke koguriski suurendada 10..40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teistest riskiteguritest. Osteoporoosi riskiga patsientidele tuleb pöörata tähelepanu vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja nad peavad piisavalt saama D-vitamiini ja kaltsiumi.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

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

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Omepiga 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.

Lapsed

Mõned kroonilise haigusega lapsed võivad vajada pikaajalist ravi, kuigi seda üldjuhul ei soovitata.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib suurendada vähesel määral riski seedetrakti infektsioonide tekkeks, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter* ning hospitaliseeritud patsientidel võimalik ka *Clostridium difficile* (vt lõik 5.1).

Pikaajalise ravi puhul, eriti kui ravi kestab üle ühe aasta, tuleb patsiente regulaarselt jälgida.

Omeprazole sisaldab sahharoosi ja naatriumi

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatus, glükoosi-galaktosi imendumishäirega või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes gastroresistentses kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Omeprasooli toimed teiste toimeainete farmakokineetikale

pH-st sõltuva imendumisega toimeained

Omeprasoolravi ajal võib maohappesuse vähenemine suurendada või vähendada mao pH-st sõltuva imendumisega toimeainete imendumist.

Nelfinaviir, atasanaviir

Nelfinaviiri ja atasanaviiri sisaldus plasmas väheneb kui neid manustada koos omeprasooliga.

Omeprasooli ja nelfinaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine vähendas nelfinaviiri keskmist sisaldust plasmas ligikaudu 40% ja farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine ekspositsioon vähenes ligikaudu 75...90%. Sellesse koostoesse võib olla kaasatud ka CYP2C19 inhibeerimine.

Omeprasooli ja atasanaviiri ei soovitata samaaegselt manustada (vt lõik 4.4). Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele vähenes atasanaviiri ekspositsioon 75%. Atasanaviiri annuse suurendamine 400 mg-ni ei kompenseerinud omeprasooli toimet atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) ja 400 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele vähenes atasanaviiri sisaldus ligikaudu 30% võrrelduna 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

Digoksiin

Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiini samaaegne ravi tervetel isikutel suurendas digoksiini biosaadavust 10%. Harvadel juhtudel on teatatud digoksiini toksilisusest. Siiski tuleb olla ettevaatlik omeprasooli suurte annuste manustamisega eakatele patsientidele. Sellisel juhul tuleb digoksiinravi hoolikamalt jälgida ja selle sisaldust veres kontrollida.

Klopidogreel

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringute tulemused on näidanud farmakokineetilist (FK)/farmakodünaamilist (FD) koostoimet klopidogreeli (300 mg küllastusannusena, seejärel 75 mg ööpäevas säilitusannusena) ja omeprasooli (80 mg suukaudselt ööpäevas) vahel, põhjustades klopidogreeli aktiivse metaboliidi ekspositsiooni vähenemist keskmiselt 46% ja vereliistakute agregatsiooni maksimaalse inhibeerimise (ADP-st tingitud) vähenemist keskmiselt 16%.

Vaatlusuuringutest ja kliinilistest uuringutest saadud andmed on omeprasooli sellise farmakokineetilise/ farmakodünaamilise koostoime kliinilise tähtsuse osas tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste korral vasturääkivad. Ettevaatusabinõuna tuleb omeprasooli ja klopidogreeli samaaegset manustamist vältida (vt lõik 4.4).

Teised toimeained

Posakonasooli, erlotiniibi, ketokonasooli ja itrakonasooli imendumine väheneb oluliselt ja seetõttu võivad nende kliinilised toimed nõrgeneda. Koosmanustamist posakonasooli ja erlotiniibiga tuleb vältida.

CYP2C19 kaudu metaboliseeritavad toimeained

Omeprasool on peamise omeprasooli metaboliseeriva ensüümi CYP2C19 mõõdukas inhibiitor. Seetõttu võib teiste CYP2C19 abil metaboliseeruvate toimeainete metabolism aeglustuda ja süsteemne ekspositsioon neile ravimitele pikeneda. Sellisteks ravimiteks on näiteks R-varfariin ja teised K-vitamiini antagonistid, tsilostasool, diasepaam ja fenütoiin.

Tsilostasool

Ristuva disainiga uuringus suurendas omeprasool manustatuna tervetele isikutele annusena 40 mg tsilostasooli C_{max} ja AUC vastavalt 18% ja 26% ning ühe selle aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC vastavalt 29% ja 69%.

Fenütoiin

Fenütoiini plasmakontsentratsiooni on soovitatav jälgida omeprasoolravi esimese kahe nädala jooksul ning fenütoiini annuse kohandamise korral tuleb jälgida ja annust vajadusel kohandada kuni omeprasoolravi lõpuni.

Teadmata mehhanism

Sakvinaaviir

Omeprasooli ja sakvinaaviiri/ritonaviiri samaaegse manustamise tulemuseks oli sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine kuni ligikaudu 70%, mida HIV-nakkusega patsiendid talusid hästi.

Takroliimus

Omeprasooli ja takroliimuse samaaegsel manustamisel on teatatud takroliimuse seerumikontsentratsiooni suurenemisest. Takroliimuse kontsentratsiooni, samuti neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens) tuleb hoolikamalt jälgida ning vajadusel tuleb muuta takroliimuse annust.

Metotreksaat

Metotreksaadi ja prootonpumba inhibiitorite koosmanustamisel on mõnel patsiendil teatatud metotreksaadi sisalduse suurenemisest. Suures annuses metotreksaadi manustamisel tuleb kaaluda omeprasoolravi ajutist katkestamist.

Teiste toimeainete toimed omeprasooli farmakokineetikale

CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibiitorid

Kuna omeprasool metaboliseerub CYP2C19 ja CYP3A4 abil, võivad CYP2C19 või CYP3A4 teadaolevalt inhibeerivad toimeained (nt klaritromütsiin ja vorikonasool) omeprasooli ainevahetust aeglustades põhjustada omeprasooli kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Samaaegne ravi vorikonasooliga põhjustas omeprasooli ekspositsiooni suurenemise enam kui kahekordseks. Kuna omeprasool on suurtes annustes üldiselt hästi talutav, ei ole omeprasooli annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Raske maksatalitluse häirega patsientidel ning kui on näidustatud pikaajaline ravi, võiks annuse kohandamisele siiski mõelda.

CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerijad

CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemat teadaolevalt indutseerivad toimeained (nagu rifampitsiin ja naistepuna-ürt) võivad omeprasooli ainevahetust kiirendades omeprasooli sisaldust seerumis vähendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kolme prospektiivse epidemioloogilise uuringu (enam kui 1000 eksponeeritud tulemust) tulemustest ei ilmne omeprasooli kahjulikke toimeid rasedusele või loote/vastsündinu tervisele. Omeprasooli võib raseduse ajal kasutada.

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomkatsed suukaudselt manustatava omeprasooli ratseemilise seguga ei näita toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Omp ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võivad avalduda sellised kõrvaltoimed nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende ilmnemisel ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks (1...10% patsientidest) on peavalu, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus ja iiveldus/oksendamine.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Omeprasooliga tehtud kliinilistes uuringutes ning ravimi turuletulekujärgsel perioodil on täheldatud või ravimiga tõenäoliselt seotuks peetud järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid. Ükski neist ei osutunud annusest sõltuvaks. Allpool loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduste ja organsüsteemi klasside (SOC) kaupa. Sageduskategooriad on defineeritud järgnevalt: 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).

Organsüsteemi klass/ esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv:	leukopeenia, trombotsütopeenia
Väga harv:	agranulotsütoos, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	ülitundlikkusreaktsioonid nt palavik, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Harv:	hüponatreemia
Teadmata:	hüpomagneseemia. Raske hüpomagneseemia võib põhjustada hüpokaltseemiat. Hüpomagneseemia võib olla seotud ka hüpokaleemiaga.
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt:	unetus
Harv:	agiteeritus, segasus, depressioon
Väga harv:	agressiivsus, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	
Sage:	peavalu
Aeg-ajalt:	pearinglus, paresteesiad, unisus
Harv:	maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	
Harv:	ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt:	peapööritus (vertiigo)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv:	bronhospasm
Seedetrakti häired	
Sage:	kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, puhitus, iiveldus/oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)
Harv:	suukuivus, stomatiit, seedetrakti kandidiaas
Teadmata:	mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
Harv:	hepatiit ikterusega või ikteruseta
Väga harv:	maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
Harv:	alopeetsia, fotosensitiivsus
Väga harv:	multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)
Teadmata:	naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	puusaluu-, randmeluu- või lülisambamurd (vt lõik 4.4)
Harv:	artralgia, müalgia
Väga harv:	lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	
Harv:	interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Väga harv:	günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt:	üldine halb enesetunne, perifeersed tursed
Harv:	suurenenud higistamine

Lapsed

Omeprasooli ohutust on hinnatud kokku 310-l lapsel vanuses 0...16 eluaastat, kellel esines maohappega seotud haigus. Saadaval on ka vähesed andmed pikaajalisest ohutusest 46 lapse kohta, kes said kliinilise uuringu raamides raske erosiivse ösofagiidi tõttu omeprasooli säilitusravi kuni 749 päeva. Kõrvaltoimed olid üldjuhul samad mis täiskasvanutel nii lühi- kui ka pikaajalise ravi puhul. Puuduvad pikaajalised andmed omeprasoolravi mõjude 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 teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Omeprasooli üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. Kirjanduses on kirjeldatud annuseid kuni 560 mg, üksikutel juhtudel on teateid kuni 2400 mg ühekordsete suukaudsete annuste kohta (120 korda suurem soovitatavast kliinilisest annusest). Kirjeldatud on iiveldust, oksendamist, pearinglust, kõhuvalu, kõhulahtisust ja peavalu. Üksikutel juhtudel on kirjeldatud ka apaatiat, depressiooni ja segasusseisundit.

Kirjeldatud nähud on olnud mööduva iseloomuga ning tõsiseid tagajärgi ei ole täheldatud. Suurte annuste kasutamisel jäi eliminatsiooni kiirus muutumatuks (eeskätt kineetika). Ravi on sümptomaatiline, kui see on vajalik.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained, peptilise haavandi ja gastroösofagealse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid. ATC-kood: A02BC01

Toimemehhanism

Kahe aktiivse enantiomeeri ratseemiline segu omeprasool pärsib maohappe sekretsiooni täpselt suunatud toimemehhanismi abil. See on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor. Selle toime on kiire ning üks kord päevas manustatuna pärsib see pöörduvalt maohappe sekretsiooni.

Omeprasool on nõrk alus, mis kontsentreeritakse ja muudetakse aktiivseks vormiks parietaalrakkude intratsellulaarsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus ta inhibeerib H⁺, K⁺-ATPaasi. See maohappe produktsiooni viimane etapp on annusest sõltuv ning selle tulemuseks on stiimulist sõltumatu väga efektiivne nii basaal- kui stimuleeritud sekretsiooni inhibeerimine.

Farmakodünaamilised toimed

Kõik täheldatud farmakodünaamilised toimed on seletatavad omeprasooli toimega maohappe sekretsioonile.

Toime maohappe sekretsioonile

Omeprasool manustatuna üks kord ööpäevas suu kaudu vähendab kiiresti ja efektiivselt soolhappe sekretsiooni nii päeval kui öösel, kusjuures maksimaalne toime saavutatakse 4 ravipäeva jooksul. Kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel püsib omeprasooli 20 mg annuse korral mao happesuse vähenemine 24 tunni jooksul vähemalt 80% ulatuses; pentagastriniga stimuleerimise järgselt väheneb maksimaalne happesekretsioon ligikaudu 70% 24 tunni jooksul pärast omeprasooli manustamist.

Kaksteistsõrmikuhaavandi korral püsib maosisene pH_≥3 keskmiselt 17 tundi 24-tunnilisest perioodist pärast 20 mg omeprasooli suukaudset manustamist.

Gastroösofageaalse reflukshaiguse korral vähendab/normaliseerib omeprasool annuse suurusest sõltuvalt söögitoru kokkupuudet maohappega tänu maohappe sekretsiooni ja maosisese happesuse vähendamisele. Happe sekretsiooni pärssimine on seotud omeprasooli kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja mitte tegeliku plasmakontsentratsiooniga antud ajahetkel.

Omeprasoolravi ajal ei ole täheldatud tahhüülaksiat.

Toime H. pylori'le

H. pylori on seotud peptilise haavandtõvega, sealhulgas kaksteistsõrmiku- ning maohaavandiga. *H. pylori* on gastriidi peamine tekkepõhjus. *H. pylori* on koos maohappega peamisteks peptilise haavandtõve tekkepõhjusteks. *H. pylori* on ka peamine atroofilise gastriidi tekkepõhjus, mis on seotud suurenenud riskiga maovähi tekkeks.

H. pylori eradikatsioon omeprasooli ja antibiootikumide abil on seotud peptiliste haavandite heade ravitulemuste ja pikaajaliste remissioonidega.

Uuringutes on leitud, et kaksikravi on vähem efektiivne kui kolmikravi. Seda võib siiski kaaluda kui teadaoleva ülitundlikkuse tõttu ei ole võimalik ühtegi kolmikravi skeemi kasutada.

Teised happe pärssimisega seotud toimed

Pikaajalise ravi korral on täheldatud mao näärmetüüstide mõnevõrra sagedasemat avaldumist. Need muutused on happe sekretsiooni pärssimise füsioloogiline tagajärg, olles healoomulised ja pöörduva iseloomuga.

Prootonpumba inhibiitorite või muude hapet pärssivate ainete manustamisel tekkiv mao alahappesus põhjustab seedetraktis normaalselt leiduvate bakterite hulga suurenemist. Hapet vähendavate ainete ravi tulemusena võib kergelt suurenda risk seedetrakti infektsioonide tekkeks, nt *Salmonella*, *Campylobacter* ning hospitaliseeritud patsientidel võimalik ka *Clostridium difficile*.

Antisekretoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriini sisaldus vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel. CgA suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate 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.

Mõnedel patsientidel (nii lapsed kui täiskasvanud) on pikaajalise omeprasoolravi ajal täheldatud enterokromafiinsete rakkude arvu suurenemist, mis võib olla seotud seerumi gastriini sisalduse suurenemisega. Seda leidu ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Lapsed

Rasket refluksösofagiiti põdevate 1...16aastaste laste seas läbiviidud kontrollrühmata uuringus muutus ösofagiidi raskusaste kergemaks 90%-l juhtudest ning reflukshaiguse sümptomid vähenesid omeprasooli annuse juures 0,7 kuni 1,4 mg/kg märkimisväärselt. Pimeuuringus raviti gastroösofageaalse reflukshaiguse diagnoosiga 0...24-kuu vanuseid lapsi vastavalt 0,5, 1,0 või 1,5 mg/kg omeprasooli annusega. Oksendamise/regurgitatsiooni episoodide sagedus langes 50% 8-nädalase ravikuuri järel annusest sõltumata.

Helicobacter pylori eradikatsioon lastel

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus (Héliot uuring), milles osalesid 4-aastased ja vanemad gastriidi diagnoosiga lapsed, leiti, et omeprasooli ja kahe antibiootikumi (amoksisilliin ja klaritromütsiin) kombinatsioon on *H. pylori* ravis ohutu ja efektiivne *H. pylori* eradikatsiooni tase: 74,2% (23/31 patsiendist) omeprasool + amoksisilliin + klaritromütsiin rühmas võrreldes 9,4%-ga (3/32 patsiendist) amoksisilliin + klaritromütsiin rühmas. Düspeptiliste sümptomite kliinilist leevenemist ei ilmnenud. See uuring ei anna teavet alla 4-aastaste laste osas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Omeprasool ja omeprasoolmagneesium on happetundlikud, mistõttu neid manustatakse suu kaudu enterokattega graanulitena kapslites või tablettides. Omeprasooli imendumine on kiire, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 1...2 tunni möödudes pärast ravimi manustamist. Omeprasool imendub peensooles ning see toimub tavaliselt 3...6 tunni jooksul. Samaaegne söömine ei mõjuta omeprasooli biosaadavust. Omeprasooli suukaudse üksikannuse süsteemne saadavus (biosaadavus) on ligikaudu 40%. Korduva annustamise korral üks kord ööpäevas suureneb biosaadavus ligikaudu 60%-ni.

Jaotumine

Omeprasooli jaotusruumala tervetel isikutel on ligikaudu 0,3 l/kg kehakaalu kohta. Omeprasool seondub 97% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Omeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 (CYP) süsteemi poolt. Põhiosa selle metabolismist sõltub polümorfelt ekspresseeritud CYP2C19-st, mis vastutab omeprasooli peamise metaboliidi - hüdroksüomeprasooli tekke eest plasmas. Ülejäänud sõltub teisest spetsiifilisest isoensüümist, CYP3A4-st, mis on vastutav omeprasoolisulfooni tekke eest. Suure afiinsuse tõttu CYP2C19 suhtes on omeprasoolil olemas võimalus teiste CYP2C19 substraatide võistlevaks pärssimiseks ja metaboolsete koostoimete avaldamiseks. Omeprasool ei pärsi teiste CYP3A4 substraatide metabolismi väikese afiinsuse tõttu CYP3A4 suhtes. Lisaks puudub omeprasoolil pärssiv toime peamistele CYP ensüümidele.

Ligikaudu 3%-l kaukaaslastest ning 15...20%-l aasialastest puudub funktsioneeriv ensüüm CYP2C19 ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Sellistel inimestel metaboliseerub omeprasool tõenäoliselt peamiselt CYP3A4 vahendusel. Pärast korduvat 20 mg omeprasooli manustamist üks kord päevas oli aeglastel metaboliseerijatel AUC ligikaudu 5 kuni 10 korda suurem kui funktsioneeriva CYP2C19 ensüümiga isikutel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid samuti 3 kuni 5 korda suuremad. Kirjeldatud leiud ei mõjuta omeprasooli annustamist.

Eritumine

Omeprasooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on tavaliselt alla ühe tunni nii üksikannuse kui korduva annuse suukaudse manustamise järgselt üks kord ööpäevas. Omeprasool elimineeritakse annuste vahel plasmast täielikult ning üks kord ööpäevas manustamisel ei ilmne kalduvust kuhjumisele. Ligikaudu 80% omeprasooli suukaudsest annusest eritub uriini kaudu metaboliitidena, ülejäänud roojaga, olles sinna sattunud sapiainevahetusest.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Omeprasooli AUC suureneb korduva annustamisega. See suurenemine on annusest sõltuv ning tuleneb korduva annustamisele järgnevast mittelineaarsest annuse ja AUC suhtest. Selline sõltuvus ajast ja annusest tuleneb ainevahetuse esimese passaaži ja süsteemse kliirensi langusest, mis tekib tõenäoliselt CYP2C19 ensüümi inhibeerimisest omeprasooli ja/või selle metaboliitide (nt sulfoon) poolt. Ühelgi metaboliidil ei ole täheldatud toimet maohappe sekretsioonile.

Patsientide eripopulatsioonid

Maksafunktsiooni häired

Maksafunktsiooni häirete korral on omeprasooli metabolism aeglustunud, põhjustades AUC suurenemist. Üks kord päevas manustamise korral ei ole omeprasoolil ilmnenud kalduvust kuhjuda

Neerufunktsiooni häired

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole omeprasooli farmakokineetika, sealhulgas biosaadavus ja eliminatsiooni kiirus, muutunud.

Eakad

Omeprasooli metabolismi kiirus on eakatel isikutel (75...79-aastased) mõnevõrra langenud.

Lapsed

Ravi ajal soovitatud annustega üle 1 aasta vanustele lastele saavutati täiskasvanutega võrreldavad plasmakontsentratsioonid. Alla 6 kuu vanustel lastel on omeprasooli kliirens väike, mis on tingitud väiksemast võimest omeprasooli metaboliseerida.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Eluaegsetes uuringutes omeprasooliga ravitud rottidega on täheldatud mao ECL-rakulist hüperplaasiat ja kartsinoide. Need muutused olid tingitud püsivast hüpergastrineemiast, mis tekkis sekundaarselt happesuse pärssimisele. Sarnaseid leidsid on kirjeldatud pärast ravi H₂-retseptori antagonistidega või prootonpumba inhibiitoritega ning pärast osalist fundektoomiat. Seega ei peegelda need muutused ühegi toimeaine otsest mõju.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Suhkrugraanulid (sisaldavad sahharoosi ja maisitärklist)

Hüpromelloos

Naatiumlaurüülsulfaat

Povidoon K25

Talk

Raske magneesiumoksiid

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer 1: 1 (dispersioon 30%),

Trietüültsitraat

Kapsli kest

Omepr 20 mg:

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Omepr 40 mg

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)
Võib samuti sisaldada: Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pudelid

Pärast esmast avamist 100 päeva (HDPE purkides).

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida tihedalt suletuna valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Blister: hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Pudel: hoida pudel ja purk tihedalt suletuna valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimusi pärast esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- Alumiinium/Alumiinium blister
- Valge HDPE purk, koos PP keeratava korgi või lapsekindla korgiga ja lisatud kuivatusainega (silikoongeelkaplid),.

Pakendite suurused:

Blisterpakendis 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60 ja 100 gastroresistentset kõvakapslit.

Tableti purgis 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60 ja 100 gastroresistentset kõvakapslit.

Klaaspudelis 15 gastroresistentset kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimipreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikule nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg: 577808

40 mg: 577908

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.04.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20.12.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020