

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omeprazole STADA 10 mg, gastroresistentsed kõvakapslid  
Omeprazole STADA 20 mg, gastroresistentsed kõvakapslid  
Omeprazole STADA 40 mg, gastroresistentsed kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Omeprazole STADA 10 mg: üks kapsel sisaldab 10 mg omeprasooli.  
Omeprazole STADA 20 mg: üks kapsel sisaldab 20 mg omeprasooli.  
Omeprazole STADA 40 mg: üks kapsel sisaldab 40 mg omeprasooli.

INN. *Omeprazolum*

#### Tedaolevat toimet omav abiaine:

- Üks 10 mg kapsel sisaldab 51...58 mg sahharoosi.
- Üks 20 mg kapsel sisaldab 102...116 mg sahharoosi
- Üks 40 mg kapsel sisaldab 203...233 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

Omeprazole STADA 10 mg kapsel: läbipaistmatu valge kapsel märkega „OM 10“ sisaldab valkjaid kuni kreemjasvalgeid sfäärilisi mikrograanuleid.

Omeprazole STADA 20 mg kapsel: läbipaistmatu valge kapsel märkega „OM 20“ sisaldab valkjaid kuni kreemjasvalgeid sfäärilisi mikrograanuleid.

Omeprazole STADA 40 mg kapsel: läbipaistmatu valge kapsel märkega „OM 40“ sisaldab valkjaid kuni kreemjasvalgeid sfäärilisi mikrograanuleid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### 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.
- Gastroösofagealse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi.
- Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi.

## Lapsed

*Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga vähemalt 10 kg*

- Refluksösofagiidi ravi.
- Gastroösofagealse reflukshaigusega 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

#### ***Täiskasvanud***

*Kaksteistsõrmikuhaavandite ravi*

Ägeda kaksteistsõrmikuhaavandi korral on soovitatav annus 20 mg Omeprazole STADA-t üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest toimub paranemine kahe nädala jooksul. Patsiendid, kes esmase ravikuuri jooksul ei ole täielikult paranenud, paranevad tavaliselt järgmise kahe nädalase ravikuuri jooksul. Ravile halvasti alluva kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel on soovitatav kasutada Omeprazole STADA annust 40 mg üks kord ööpäevas ning 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 Omeprazole STADA-t üks kord ööpäevas. Mõnedel patsientidel piisab päevaannusest 10 mg Omeprazole STADA-t. Ravile allumatuse korral võib annust tõsta kuni 40 mg-ni.

*Maohaavandite ravi*

Soovitatav annus on 20 mg Omeprazole STADA-t üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes esmase ravikuuri jooksul ei ole täielikult paranenud, paranevad tavaliselt järgmise neljanädalase ravikuuri jooksul. Ravile halvasti alluva maohaavandiga patsientidel on soovitatav kasutada annust 40 mg Omeprazole STADA-t üks kord ööpäevas ning paranemine toimub tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

*Maohaavandite retsidiivide vältimine*

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

*H. pylori eradikatsioon peptiliste haavanditega patsientidel*

Antibiootikumide valikul *H. pylori* eradikatsiooniks tuleb lähtuda konkreetse patsiendi ravimtaluvusest ning arvestada kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

- Omeprazole STADA 20 mg + klaritromütsiin 500 mg + amoksitsilliin 1000 mg, igäht kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul või
- Omeprazole STADA 20 mg + klaritromütsiin 250 mg (või 500 mg) + metronidasool 400 mg (või 500 mg või timidool 500 mg), igäht kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul või
- Omeprazole STADA 40 mg üks kord ööpäevas koos amoksitsilliiniga 500 mg ja metronidasooliga 400 mg (või 500 mg või timidool 500 mg), kumbagi kolm korda ööpäevas ühe nädala jooksul.

Kui patsient on endiselt *H. pylori* positiivne, võib iga ravikuuri korrata.

*Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi*  
Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite raviks on soovitatav annus Omeprazole STADA-t 20 mg üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsientidel, kes esmase ravikuuri jooksul ei ole paranenud, toimub paranemine tavaliselt järgmise neljanädalase ravikuuri jooksul.

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

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimiseks riskiga patsientidel (vanus üle 60 aasta, varasem teadaolev mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand, varasem teadaolev seedetrakti ülaosa veritsus) on soovitatav annus Omeprazole STADA-t 20 mg üks kord ööpäevas.

*Refluksösofagiidi ravi*

Soovitatav annus on Omeprazole STADA-t 20 mg üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsientidel, kes esmase ravikuuri jooksul ei ole täielikult paranenud, toimub paranemine tavaliselt järgmise neljanädalase ravikuuri jooksul.

Raske ösofagiidiga patsientidel on soovitatav annus Omeprazole STADA-t 40 mg üks kord ööpäevas ning paranemine toimub tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

*Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaline ravi*

Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaliseks raviks on soovitatav annus Omeprazole STADA-t 10 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib Omeprazole STADA annust suurendada kuni 20 kuni 40 mg-ni üks kord ööpäevas.

*Gastroösofageaalse refluksaiguse sümptomaatiline ravi*

Soovitatav annus on Omeprazole STADA-t 20 mg üks kord ööpäevas. Patsientidel võib küllaldane ravivastus tekkida juba Omeprazole STADA 10 mg annusele ja seetõttu võib mõelda annuse individuaalsele kohandamisele.

Kui nelja nädala jooksul ei ole Omeprazole STADA 20 mg annuse juures sümptomeid kontrolli alla saadud, on soovitatav teostada täiendavad uuringud.

*Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi*

Zollingeri-Ellisoni sündroomi korral tuleb annus kohandada individuaalselt ja ravi jätkata seni, kui see on kliiniliselt näidustatud. Soovitatav algannus on Omeprazole STADA-t 60 mg üks kord 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 ööpäevane annus ületab 80 mg Omeprazole STADA-t, tuleb see jagada kaheks üksikannuseks.

## **Lapsed**

*Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga vähemalt 10 kg*

*Refluksösofagiidi ravi*

*Gastroösofageaalse refluksaigusega seotud kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasivoolumite sümptomaatiline ravi*

Annustamissoovitused on järgmised:

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 tagasivoolumüümptomite sümptomaatilise ravi:* Ravi kestus on 2...4 nädalat. Kui kahe kuni nelja nädala jooksul ei ole sümptomeid kontrolli alla saadud, tuleb patsiendile teostada täiendavad uuringud.

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 kasutamise kohta.

Ravi peaks juhtima spetsialist.

Annustamissoovitused on järgmised:

Kehakaal	Annustamine
15...30 kg	Kombineerituna kahe antibiootikumiga: Omeprazole STADA 10 mg, amoksitsilliin 25 mg/kg kehakaalu kohta ja klaritromütsiin 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna koos kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul
31...40 kg	Kombineerituna kahe antibiootikumiga: Omeprazole STADA 20 mg, amoksitsilliin 750 mg ja klaritromütsiin 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna koos kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul
> 40 kg	Kombineerituna kahe antibiootikumiga: Omeprazole STADA 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).

Manustamisviis

Omeprazole STADA kapsleid on soovitatav võtta hommikul, eelistatult ilma toiduta ning neelata need alla tervelt koos poole klaasi veega. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

*Neelamisraskusega patsiendid ning lapsed, kes oskavad juua või neelata pooltahket toitu*

Patsiendid võivad avada kapsli ning selle sisu neelata alla koos poole klaasi veega või segades selle eelnevalt kergelt hapuka vedelikuga, nt puuviljamahlaga või õunakastmega, või gaseerimata veega. Patsiente tuleb juhendada, et segu tuleb tarvitada koheselt (või kuni 30 minuti jooksul) ning alati segada vahetult enne joomist ja loputada alla poole klaasi veega.

Alternatiivse võimalusena võivad patsiendid kapslit imeda ning graanuleid neelata alla koos poole klaasi veega. Gastroresistentse kattega graanuleid ei tohi närida.

**4.3 Vastunäidustused**

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

Sarnaselt teiste prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d) ei tohi omeprasooli manustada koos nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Atasanaviiri koosmanustamine prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri kombinatsiooni prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatuks, on soovitatav patsienti kliiniliselt hoolikalt jälgida (nt viirustase veres) ning samal ajal suurendada atasanaviiri annust 400 mg-ni ja ritonaviiri annust 100 mg-ni; omeprasooli annust 20 mg ei tohi ületada.

Sarnaselt teiste maohapet blokeerivate ravimitega võib omeprasool vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdria tõttu. Seda võimalust tuleb pikaajalisel ravil arvestada patsientide puhul, kellel organismi varud on vähenenud või kellel on B<sub>12</sub>-vitamiini imendumishäire riskitegurid.

Omeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Omeprasoolravi alustamisel või lõpetamisel tuleb arvestada koostoimete võimalusega CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega. Koostoimet on täheldatud klopidogreeli ja omeprasooli vahel (vt lõik 4.5). Kirjeldatud koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Ettevaatusabinõuna tuleb omeprasooli ja klopidogreeli koosmanustamist vältida.

Mõned lapsed, kes põevad kroonilisi haigusi, võivad vajada pikaajalist ravi omeprasooliga, kuigi see ei ole soovitatav.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada riski mao-sooletrakti infektsioonide tekkeks, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter* (vt lõik 5.1).

Sarnaselt teiste pikaajaliste ravikuuridega, eriti kui see kestab üle ühe aasta, tuleb patsiente regulaarselt jälgida.

##### *Puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurdude risk*

Prootonpumba inhibiitorid – eriti kasutatuna suurtes annustes ja pikaajaliselt (> 1 aasta) – võivad mõõdukalt suurendada puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurdude riski, peamiselt eakatel patsientidel või teiste teadaolevate riskifaktorite olemasolul. Vaatlusuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada luumurdude üldist riski 10...40 % võrra. Teataval määral võib see riski suurenemine olla tingitud muudest riskifaktoritest. Osteoporoosi riskiga patsientidele tuleb pöörata tähelepanu vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ning nad peavad saama piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

##### *Hüpomagneseemia*

Patsientidel, keda on ravitud omeprasooli-taoliste PPI-tega vähemalt kolm kuud, enamusel juhtudel aasta jooksul, on täheldatud raskekujulise hüpomagneseemia tekkest. Võivad esineda hüpomagneseemia tõsised nähud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata salalikult ning jääda märkamatuks. Enamusel selle häirega patsientidest leevenes hüpomagneseemia pärast magneesiumi täiendavat ravi ja PPI ärajätmist. Patsientidel, kes peavad oodatavalt jääma pikaajalisele ravile või kes võtavad PPI-sid koos digoksiini või teiste ravimitega, mis võivad hüpomagneseemiat põhjustada (nt diureetikumid), peavad meditsiinitöötajad kaalutlema magneesiumi kontsentratsioonide mõõtmist enne PPI-ravi algust ja regulaarselt ravi kestel.

##### *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 Omeprazole STADA kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

#### *Laboratoorsete testide häired*

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Omperazole STADA-ga lõpetada vähemalt viis 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.

Omeprazole STADA sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega, glükoosigalaktose imendumishäire või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

### Omeprasooli toime teiste toimeainete farmakokineetikale

#### *Toimeained, millel on pH-st sõltuv imendumine*

Omeprasoolravi jooksul võib maohappesuse vähenemine suurendada või vähendada mao pH tasemest sõltuva imendumisega toimeainete imendumist.

#### *Nelfinaviir, atasanaviir*

Nelfinaviiri ja atasanaviiri plasma tasemed vähenevad koosmanustamisel omeprasooliga.

Omeprasooli ja nelfinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Omeprasooli (40 mg ööpäevas) samaaegne manustamine vähendas keskmist nelfinaviiri plasmataset ligikaudu 40 % ja farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine plasmataase vähenes ligikaudu 75...90 %. Sellesse koostoesse võib olla kaasatud ka CYP2C19 pärssimine.

Omeprasooli ja atasanaviiri koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Omeprasooli (40 mg ööpäevas) ja 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri samaaegne manustamine tervetele vabatahtlikele vähendas atasanaviiri plasma taset 75%. Atasanaviiri annuse suurendamine 400 mg-ni ei kompenseerinud omeprasooli toimet atasanaviiri plasmatasemele. Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja 400 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri koosmanustamine tervetele vabatahtlikele andis tulemuseks ligikaudu 30 %-lise atasanaviiri plasmataseme languse võrreldes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

#### *Digoksiin*

Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiini samaaegne ravi tervetel isikutel suurendas digoksiini biosaadavust 10 %. Digoksiini toksilisusest on teatatud harva. Siiski tuleb olla ettevaatlik omeprasooli suurte annuste manustamisega eakatele patsientidele. Digoksiinravi tuleb sellisel juhul hoolikamalt jälgida.

#### *Klopidogreel*

Ristuva disainiga kliinilises uuringus manustati viie päeva jooksul klopidogreeli (300 mg algannusena, millele järgnes 75 mg ööpäevas) üksi ja koos omeprasooliga (80 mg samaaegselt klopidogreeliga). Klopidogreeli ja omeprasooli koosmanustamisel klopidogreeli aktiivse metaboliidi plasmataase langes 46% (1. päeval) ja 42% (5. päeval). Klopidogreeli ja omeprasooli samaaegsel manustamisel vähenes keskmine trombotsüütide agregatsiooni pärssimine (IPA) 47% (24. tunnil) ja 30% (5. päeval). Teises uuringus ilmses, et klopidogreeli ja omeprasooli manustamine erinevatel kellaaegadel ei välistanud

nende koostoimet, mis tekib tõenäoliselt omeprasooli pärssiva toime tõttu CYP2C19-le. Vaatlus- ja kliinilistest uuringutest on saadud vastuolulisi andmeid selle farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime tähendusest olulisematele südame-veresoonkonna tüsistustele.

#### *Teised toimeained*

Posakonasooli, erlotiniibi, ketokonasooli ja itrakonasooli imendumine on oluliselt vähenenud, mistõttu nende kliiniline toime võib olla nõrgem. Koosmanustamist posakonasooli ja erlotiniibiga tuleb vältida.

#### CYP2C19 kaudu metaboliseeritavad toimeained

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

#### *Tsilostasool*

Ristuva disainiga uuringus tervetele isikutele manustatud omeprasool annuses 40 mg suurendas 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 kui fenütoiini annust kohandatakse, tuleb ravi jälgida ja annust kohandada kuni omeprasoolravi lõpuni.

#### Teadmata mehhanism

#### *Sakvinaaviir*

Omeprasooli samaaegne manustamine sakvinaaviiri/ritonaviiriga andis tulemuseks sakvinaaviiri plasmataseme tõusu kuni ligikaudu 70%, mida HIV-nakkusega patsiendid talusid hästi.

#### *Takroliimus*

Samaaegsel omeprasooli ja takroliimuse manustamisel on teatatud takroliimuse kontsentratsiooni tõusust plasmas. Vajalik on takroliimuse kontsentratsiooni, samuti neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens) hoolikas jälgimine ning vajadusel tuleb kohandada takroliimuse annust.

#### *Metotreksaat*

Koos prootonpumba inhibiitoritega manustamisel on mõnel patsiendil tuvastatud metotreksaadi taseme tõusu. Metotreksaadi suurte annuste kasutamisel võib vajalikuks osutuda omeprasooli ajutine ärajätmine.

#### Teiste toimeainete toimed omeprasooli farmakokineetikale

#### CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibiitorid

Kuna omeprasool metaboliseerub CYP2C19 ja CYP3A4 abil, võivad CYP2C19 või CYP3A4 teadaolevad inhibiitorid (nt klaritromütsiin, 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. Siiski, raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ning kui näidustatud on pikaajaline ravi, võiks annuse kohandamist kaaluda.

#### CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerijad

CYP2C19 või CYP3A4 või mõlema teadaolevad indutseerivad toimeained (nagu rifampitsiin ja lihtnaistepuna) võivad omeprasooli ainevahetust kiirendades omeprasooli kontsentratsiooni seerumis langetada.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Kolme prospektiivse epidemioloogilise uuringu (enam kui 1000 eksponeeritud tulemust) tulemused ei näita omeprasooli kõrvaltoimeid rasedusele või loote/vastsündinu tervisele. Omeprasooli võib raseduse ajal kasutada.

### Imetamine

Omeprasool eritub rinnapiima, kuid terapeutilistes annustes kasutatuna ei mõjuta tõenäoliselt last.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

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

Omeprasooliga tehtud kliinilistes uuringutes ning ravimi turuletulekujärgsel perioodil on täheldatud või ravimiga tõenäoliselt seotuks peetud järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid. Ükski kõrvaltoimetest ei ole teadaolevalt annusest sõltuv. Allpool toodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile (SOC). Sageduskategooriad on defineeritud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ) ja teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass/sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Harv:	Leukopeenia, trombotsütopeenia
Väga harv:	Agranulotsütoos, pantsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid nt palavik, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Harv:	Hüponatreemia
Teadmata:	Hüpomagneseemia (vt lõik 4.4)
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Aeg-ajalt:	Unetus
Harv:	Agiteeritus, segasusseisund, depressioon
Väga harv:	Agressiivsus, hallutsinatsioonid
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Pearinglus, paresteesia, unisus
Harv:	Maitsetundlikkuse häired
<i>Silma kahjustused</i>	
Harv:	Nägemise hägustumine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	Vertiigo
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Harv:	Bronhospasm
<i>Seedetrakti häired</i>	



Sage:	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, puhitus, iiveldus/oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)
Harv:	Suukuivus, stomatiit, seedetrakti kandidiaas
Teadmata:	Mikroskoopiline koliit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Aeg-ajalt:	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv:	Hepatiit ilma või koos ikterusega
Väga harv:	Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
Harv:	Juuste väljalangemine, valgusülitundlikkus
Väga harv:	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
Teadmata:	Naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	Puusaluu-, randmeluu- või lülisambamurd (vt lõik 4.4)
Harv:	Artralgia, müalgia
Väga harv:	Lihasnõrkus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Harv:	Interstitsiaalne nefriit
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Väga harv:	Günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Aeg-ajalt:	Üldine halb enesetunne, perifeerne turse
Harv:	Suurenenud higistamine

### Lapsed

Omeprasooli ohutust on hinnatud kokku 310-l lapsel vanuses 0...16 aastat, kellel esines maomahla happesusega seotud haigus. Limiteeritud pikaajased ohutusandmed on olemas 46 lapse kohta, kellel esines raske erosiivne ösofagiit ning kes said kliinilise uuringu ajal säilitusravi omeprasooliga kuni 749 päeva. Kõrvaltoimete profiil oli üldiselt sama kui täiskasvanutel nii lühi- kui pikaajase ravi korral. Omeprasoolravi toime kohta puberteedile ja kasvule puuduvad pikaajased andmed.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Omeprasooli üleannustamise kohta inimestel on piiratud teavet. Kirjanduses on kirjeldatud annuseid kuni 560 mg, juhuslikke teateid on kuni 2400 mg omeprasooli ühekordsete suukaudsete annuste kohta (120 korda suurem soovitatavast kliinilisest annusest). Teatatud on iiveldusest, oksendamisest, peavalust, kõhuvalust, kõhulahtisusest ja peavalust. Üksikutel juhtudel on kirjeldatud ka apaatiat, depressiooni ja segasusseisundit.

Omeprasooli üleannustamisega seoses kirjeldatud sümptomid on olnud mööduvad ning tõsistest tagajärgedest ei ole teatatud. Suurte annuste kasutamisel jäi eliminatsiooni kiirus muutumatuks. (eeskätt kineetika). Ravi on, vajadusel, sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Prootonpumba inhibiitorid  
ATC-kood: A02BC01

### Toimemehhanism

Omeprasool, kahe enantiomeeri ratseemiline segu, pärsib maohappe sekretsiooni täpselt suunatud toimemehhanismi kaudu. Omeprasool on happepumba spetsiifiline inhibiitor parietaalrakus. Üks kord ööpäevas manustades toimib see kiiresti ning pärsib pöördvalt maohappe sekretsiooni.

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

### Farmakodünaamilised toimed

Kõik täheldatud farmakodünaamilised toimed on seletatavad omeprasooli toimega maohappe sekretsioonile.

#### *Toime maohappe sekretsioonile*

Omeprasooli suukaudsel manustamisel üks kord ööpäevas tekib kiire ja efektiivne soolhappe sekretsiooni vähendav toime nii päeval kui öösel, kusjuures maksimaalne toime saavutatakse 4 ravipäeva jooksul. Kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel püsib omeprasool 20 mg manustamisega maohappesuse vähenemine 24 tunni jooksul vähemalt 80% ulatuses; pentagastriniga stimuleerimise järgselt maksimaalne happe sekretsioon 24 tunni jooksul väheneb ligikaudu 70% pärast omeprasooli manustamist

Kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel püsib maosisene pH  $\geq$  3 keskmiselt 17 tundi 24-tunnilisest perioodist pärast 20 mg omeprasooli suukaudset manustamist.

Gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel vähendab/normaliseerib omeprasool annusest sõltuvalt söögitoru kokkupuudet maohappesega tänu maohappe sekretsiooni ja maosisese happesuse vähendamisele. Happe sekretsiooni pärssimine on seotud omeprasooli plasma kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ning mitte tegeliku plasmakontsentratsiooniga antud ajahetkel.

Omeprasoolravi ajal ei ole täheldatud tahhüülaksiat.

#### *Toime H. Pylori'le*

*H. pylori* on seotud peptilise haavandtõvega, sealhulgas kaksteistsõrmikuhaavandi ning maohaavandiga. *H. pylori* on gastriidi peamine tekkepõhjus. *H. pylori* on koos maohappesega peamisteks peptilise haavandtõve tekkepõhjusteks. *H. pylori* on samuti atroofilise gastriidi peamine tekkepõhjus, mis on seotud maovähi tekkeriski suurenemisega.

*H. pylori* eradikatsioon omeprasooli ja antibiootikumide abil on seotud peptiliste haavandite paranemise ja pikaajaliste remissioonide suurema tõenäosusega.

Uuringutes on leitud, et kaksikravi on vähem efektiivne kui kolmikravi. Kaksikravi 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 näärmeüstide tekke mõningast sagenemist. Need muutused on happe sekretsiooni pärssimise füsioloogiline tagajärg, olles healoomulised ja pöörduvad.

Prootonpumba inhibiitorite või muude hapet pärssivate ainete manustamisel tekkiv mao alahappesus põhjustab seedetraktis normaalselt leiduvate bakterite hulga suurenemist. Hapet vähendavate ravimite

kasutamise tulemusena võib kergelt suurene da tekkerisk seedetrakti infektsioonide tekkeks, nt *Salmonella* ja *Campylobacter*.

Antisekretoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriinisaldus 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.

### Lapsed

Rasket refluksösofagiiti põdevate 1...16-aastaste laste seas läbiviidud kontrollrühmata uuringus muutus ösofagiidi raskusaste kergemaks 90%-l juhtudest ning reflukssümptomid vähenesid märkimisväärselt omeprasooli annuse juures 0,7 kuni 1,4 mg/kg. Pimeuuringus raviti gastroösofageaalse reflukshaiguse (GÖR) diagnoosiga 0...24-kuuseid 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.

### *H. pylori* eradikatsioon lastel

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus (Hélioti uuring), milles osalesid 4-aastased ja vanemad gastriidi diagnoosiga lapsed, leiti, et omeprasooli ja kahe antibiootikumi (amoksitsilliin ja klaritromütsiin) kombinatsioon on *H. pylori* ravis ohutu ja efektiivne: *H. pylori* eradikatsiooni tase: 74,2% (23/31 patsiendist) omeprasooli + amoksitsilliini + klaritromütsiini rühmas võrreldes 9,4% (3/32 patsiendist) amoksitsilliini + klaritromütsiini 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 plasmakontsentratsioon 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 üks kord ööpäevas manustamise korral tõuseb biosaadavus ligikaudu 60%-ni.

### Jaotumine

Jaotusruumala oli tervetel vabatahtlikel ligikaudu 0,3 l/kg kehakaalu kohta. Keskmiselt 97% omeprasoolist seondub plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

Omeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) vahendusel. Põhiosa omeprasooli metabolismist sõltub polümorfelt ekspresseeritud CYP2C19-st, mis vastutab omeprasooli peamise metaboliidi hüdroksüomeprasooli tekke eest plasmas. Ülejäänu sõltub teisest spetsiifilisest isoensüümist, CYP3A4-st, mis on vastutav omeprasoolsulfooni tekke eest. Kõrge afiinsuse tõttu CYP2C19 suhtes on omeprasoolil olemas võimalus teiste CYP2C19 substraatide võistlevaks pärssimiseks ja metaboolsete koostoimete avaldumiseks. Omeprasool ei pärsi teiste CYP3A4 substraatide metabolismi madala 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 ööpäevas oli aeglastel metaboliseerijatel AUC ligikaudu 5 kuni 10 korda kõrgem kui funktsioneeriva

CYP2C19 ensüümiga isikutel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmised plasmakontsentratsioonid olid samuti 3 kuni 5 korda kõrgemad. Kirjeldatud leiud ei mõjuta omeprasooli annustamist.

### Eritumine

Omeprasooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on tavaliselt alla ühe tunni nii üksikannuse kui korduva suukaudse üks kord ööpäevas manustamise järgselt. 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.

Omeprasooli AUC suureneb korduvannustamisel. See tõus on annusest sõltuv ning tuleneb korduvannustamisele järgnevast mittelineaarsest annus/AUC suhtest. Kirjeldatud aja- ja annusesõltuvust põhjustab ainevahetuse esimese passaaži ja süsteemse kliirensi langus, mis tekib tõenäoliselt CYP2C19 ensüümi inhibeerimisel omeprasooli ja/või selle metaboliitide (nt sulfoon) poolt. Omeprasooli metaboliidid ei oma toimet maohappe sekretsioonile.

### Patsientide eripopulatsioonid

#### *Maksafunktsiooni häire*

Maksafunktsiooni häirega patsientidel on omeprasooli metabolism aeglustunud, põhjustades AUC tõusu. Omeprasoolil ei ole ilmnud kalduvust kuhjuda üks kord ööpäevas manustamise korral.

#### *Neerufunktsiooni häire*

Vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel ei ole omeprasooli farmakokineetika, sealhulgas biosaadavus ja eliminatsioonitase, muutunud.

#### *Eakad*

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

#### *Lapsed*

Ravi ajal soovitatud annustega üle 1-aastastel lastel saadi täiskasvanutega sarnased ravimi plasmakontsentratsioonid. Alla 6-kuu vanustel lastel on omeprasooli kliirens aeglane madala suutlikkuse tõttu metaboliseerida omeprasooli.

## **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. Sarnastest leidudest on teatatud pärast ravi H<sub>2</sub>-retseptori antagonistidega või prootonpumba inhibiitoritega ning pärast osalist fundektoomiat. Seega ei peegelda need muutused ühegi üksiku toimeaine otsest mõju.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Kapsli sisu*

Suhkrusfäärid (sisaldavad maisitärklist ja sahharoosi)

Naatriumlaurüülsulfaat

Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat

Mannitool (E421)

Hüpromelloos

Makrogool 6000

Talk

Polüsorbaat 80  
Titaandioksiid (E171)  
Metakrüülhappe - etüülakrülaadi kopolümeer

*Kapsli kest*

10 mg ja 20 mg kapslid

Želatiin

Kinoliinkollane alumiiniumlakk (E104)

Titaandioksiid (E171)

40 mg kapslid

Želatiin

Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

Titaandioksiid (E171)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

OPA/Al/PVC-Al blister: 3 aastat

HDPE pudel: 4 aastat

HDPE pudel: pärast esmast avamist

Omeprazol STADA 10 ja 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid: 100 päeva

Omeprazol STADA 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid: 105 päeva

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25° C.

OPA/Al/PVC-Al blister: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Omeprazole STADA 10 ja 40 mg, gastroresistentsed kõvakapslid

OPA/Al/PVC-Al blister:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 ja 500 kapslit

HDPE pudel koos polüpropüleenkaanes paikneva silikageeli sisaldava kuivatusainega:

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 kapslit

Omeprazole STADA 20 mg, gastroresistentsed kõvakapslid

OPA/Al/PVC-Al blister:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 ja 500 kapslit

HDPE pudel koos polüpropüleenkaanes paikneva silikageeli sisaldava kuivatusainega:

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ja 105 kapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastraße 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 619809  
20 mg: 619909  
40mg: 620009

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.02.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2017