

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omep Uno 20 mg, gastroresistentsed kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 20 mg omeprasooli.

INN. *Omeprazol*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab kuni 39,9 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

Valge kaane ja kapslikehaga želatiinist kõvakapsel, mis sisaldab valkjaid kuni helepruune pelleteid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Gastroösofageaalse reflukshaiguse vaevuste (kõrvetised ja maohappe tagasivoolusümptomid) ravi täiskasvanutel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine täiskasvanutel

Soovitav annus on 20 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul.

Vajalik võib olla võtta kapsleid 2...3 päeva, enne kui sümptomid leevenevad.

Enamikul patsientidest taanduvad kõrvetised täielikult 7 päeva jooksul. Kui sümptomid on täielikult taandunud, tuleb ravi lõpetada.

##### Patsientide erirühmad

###### *Neerufunktsiooni kahjustus*

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

###### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Enne Omep Uno kasutamist peab maksafunktsiooni häirega patsient pidama nõu arstiga (vt lõik 5.2).

###### *Eakad*

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

#### Manustamisviis

Omepr Unot on soovitatav võtta hommikul ja neelata alla tervelt koos poole klaasi veega. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

#### *Neelamisraskusega patsiendid*

Patsiendid võivad avada kapsli ja neelata alla kapsli sisu koos poole klaasi veega või lahustada kapsli sisu kergelt happelises vedelikus, näiteks puuviljamahlas või õunapürees või gaseerimata vees. Patsientidele tuleb selgitada, et lahus tuleb kohe (või 30 minuti jooksul) sisse võtta. Lahust peab alati enne joomist segama ja loputama poole klaasi veega.

Teise võimalusena võib patsient imeda kapsli sisu suhu ja neelata graanulid koos poole klaasi veega. Gastroresistentse kattega graanuleid ei tohi närida.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

Sarnaselt teistele prootonpumba inhibiitoritele, ei tohi omeprasooli kasutada koos nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

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

Ükskõik milliste hoiatavate sümptomite (näiteks oluline seletamatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, neelamishäire, veriokse või verirote) ilmumisel ning maohaavandi kahtlusel või olemasolul tuleb välistada pahaloomuline protsess, sest ravi võib sümptomeid leevendada ja diagnoosimist edasi lükata.

Atasanaviiri manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri kombinatsiooni prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatuks, on soovitatav patsiendi hoolikas kliiniline jälgimine (nt viirussisaldus veres) ning suurendada atasanaviiri annust 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga; omeprasooli 20 mg annust ei tohi ületada.

Nagu kõik happesekretsiooni vähendavad ravimid, võib ka omeprasool vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalise ravi korral organismi vähenenud depooide või B<sub>12</sub>-vitamiini vähenenud imendumisega patsientidel.

Omeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Omepr Uno ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb arvestada koostoimete võimalusega CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega. Klopido greeli ja omeprasooli vahel on täheldatud koostoimet (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida omeprasooli ja klopido greeli samaaegset kasutamist.

#### *Hüpomagneseemia*

PPI-dega (nagu esomeprasool) vähemalt kolme kuu, aga enamikul juhtudel aasta jooksul ravitud patsientidel on teatatud raskest hüpomagneseemiast. Hüpomagneseemia tõsistest nähtudest võivad tekkida väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata hiilides ja jääda tähelepanuta. Enamikul mõjutatud patsientidest paranes hüpomagneseemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-de manustamise katkestamist.

Patsientide puhul, kes on eeldatavalt pikaajalisel ravil või kes manustavad PPI-sid koos digoksiini või hüpomagneseemiat põhjustavate ravimitega (nt diureetikumid), peavad tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumisisalduse mõõtmist enne ravi PPI-ga ja regulaarselt ravi ajal.

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui kasutada suurtes annustes ja pika perioodi jooksul (> 1 aasta), võivad vähesel määral suurendada puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurdude tekkeriski, peamiselt eakatel või teiste riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist luumurdude tekkeriski 10...40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teistest riskiteguritest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja nad peaksid tarbima piisavalt 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 artralgiat, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Omep Uno kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoritega võib suurendada naha subakuutse erütematoosse luupuse teke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

#### *Häired laboratoorsete uuringute tegemisel*

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

Pikka aega kestnud retsidiveeruvate seedehäirete või kõrvetiste sümptomitega patsiendid peavad käima regulaarselt oma arsti juures. Eeskätt peavad üle 55-aastased patsiendid, kes võtavad iga päev käsimüügiravimeid seedehäirete või kõrvetiste tõttu, informeerima oma arsti või apteekrit.

Patsientidele tuleb soovitada arsti konsultatsiooni:

- kui neil on varem esinenud maohaavand või tehtud mao-sooletrakti operatsioon;
- kui nad saavad pidevat sümptomaatilist ravi seedehäirete või kõrvetiste tõttu 4 nädala jooksul või kauem;
- kui neil on ikterus või raske maksahaigus;
- kui nad on vanemad kui 55 aastat ning kaebused on alles tekkinud või kaebuste iseloom on hiljuti muutunud.

Patsiendid ei tohi võtta Omep Unot ennetava ravimina.

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

#### *Omep Uno sisaldab sahharoosi ja naatriumi*

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

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

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

### Omeprasooli toimed teiste toimeainete farmakokineetikale

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

Mao happesuse vähenemine ravi ajal omeprasooliga võib suurendada või vähendada mao pH-st sõltuva imendumisega toimeainete imendumist.

#### *Nelfinaviir, atasanaviir*

Nelfinaviiri ja atasanaviiri plasmakontsentratsioon väheneb manustamisel koos omeprasooliga.

Omeprasooli ja nelfinaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Manustamisel koos omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas) vähenes nelfinaviiri keskmine ekspositsioon ligikaudu 40% ning farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine ekspositsioon vähenes ligikaudu 75...90%. Koostoimed võivad hõlmata ka CYP2C19 inhibeerimist.

Omeprasooli manustamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg koosmanustamine tervetele vabatahtlikele vähendas atasanaviiri ekspositsiooni 75%. Atasanaviiri annuse suurendamine 400 milligrammini ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri 400 mg / ritonaviiri 100 mg koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele vähenes atasanaviiri ekspositsiooni ligikaudu 30% võrreldes atasanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg annustamisega üks kord ööpäevas.

#### *Digoksiin*

Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiini samaaegne manustamine tervetele vabatahtlikele suurendas digoksiini biosaadavust 10%. Digoksiini toksilisusest on teatatud harva. Siiski peab olema ettevaatlik juhul, kui eakatele patsientidele manustatakse omeprasooli suures annuses. Sel juhul tuleb digoksiinisisaldust monitoorida.

#### *Klopidogreel*

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringute tulemused on näidanud farmakokineetilist (FK)/farmakodünaamilist (FD) koostoimet klopidogreeli (300 mg küllastusannus, 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 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 ning seega võib kliiniline efektiivsus väheneda. Omeprasooli kooskasutamist posakonasooli ja erlotiniibiga tuleb vältida.

#### CYP2C19 poolt metaboliseeritavad toimeained

Omeprasool on peamine omeprasooli metaboliseeriva ensüümi CYP2C19 mõõdukas inhibiitor. Seega võib väheneda teiste, samuti CYP2C19 poolt metaboliseeritavate toimeainete metabolism ja suurendada nende süsteemne ekspositsioon. Sellised ravimid on näiteks R-varfariin ja teised K-vitamiini antagonistid, tsilostasool, diasepaam ja fenütoiin.

#### *Tsilostasool*

Kliinilises ristuuris manustati 40 mg omeprasooli tervetele vabatahtlikele, mille tagajärjel suurenes tsilostasooli  $C_{max}$  18% ja AUC 26% ning ühe selle aktiivse metaboliidi  $C_{max}$  29% ning AUC 69% võrra.

#### *Fenütoiin*

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

#### Teadmata mehhanism

##### *Sakvinaaviir*

Omeprasooli koosmanustamine sakvinaaviiri/ritonaviiriga põhjustas sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemise ligikaudu 70% võrra, mida HIV infektsiooniga patsiendid talusid hästi.

##### *Takroliimus*

On teatatud, et samaaegne manustamine koos omeprasooliga suurendab takroliimuse sisaldust seerumis. Takroliimuse kontsentratsioone ja neerufunktsiooni (kreatiniini kliirensit) tuleb tähelepanelikult jälgida ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.

##### *Metotreksaat*

Mõnedel patsientidel on prootonpumba inhibiitorite samaaegsel manustamisel teatatud metotreksaadi sisalduse suurenemisest. Metotreksaadi suurte annuste manustamisel tuleb kaaluda omeprasoolravi ajutist katkestamist.

#### Teiste toimeainete toimed omeprasooli farmakokineetikale

##### *CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibiitorid*

Et omeprasooli metaboliseerivad CYP2C19 ja CYP3A4, võivad toimeained, mis teadaolevalt inhibeerivad CYP2C19 või CYP3A4 (näiteks klaritromütsiin ja vorikonasool), põhjustada omeprasooli sisalduse suurenemist seerumis, vähendades omeprasooli metabolismi kiirust. Samaaegne ravi vorikonasooliga põhjustas omeprasooli ekspositsiooni suurenemise rohkem kui kaks korda. Et omeprasooli suured annused on hästi talutavad, ei ole omeprasooli annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Siiski tuleb annuse kohandamist kaaluda raske maksakahjustusega 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 omeprasooli sisalduse vähenemist seerumis, suurendades omeprasooli metabolismi kiirust.

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

### Rasedus

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

### Imetamine

Omeprasool eritub rinnapiima, kuid raviannuses ei mõjuta see tõenäoliselt lapse tervist.

### Fertiilsus

Loomkatsed suukaudselt manustatava omeprasooli ratseemilise seguga ei näita toimet fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Omepr Uno ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Tekkida võivad ravimi kõrvaltoimed, näiteks pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Kui nimetatud toimed tekivad, ei tohi patsient autot juhtida ega masinatega töötada.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

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

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud või on nende esinemist kahtlustatud omeprasooli kliiniliste uuringute programmis ja ravimi turuletulekujärgselt. Ükski kõrvaltoimetest ei olnud annusest sõltuv. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: 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).

<b>Organsüsteemi klass/ sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv:	leukopeenia, trombotsütopeenia.
Väga harv:	agranulotsütoos, pantsütopeenia.
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv:	ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk.
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Harv:	hüponatreemia.
Teadmata:	hüpomagneseemia. Raske hüpomagneseemia võib põhjustada hüpokaltseemiat. Hüpomagneseemia võib olla seotud ka hüpokaleemiaga.
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt	unetus.
Harv:	agiteeritus, segasus, depressioon.
Väga harv:	agressiivsus, hallutsinatsioonid.
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	peavalu.
Aeg-ajalt	pearinglus, paresteesia, unisus.
Harv:	maitsetundlikkuse häired.
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv:	hägustunud nägemine.
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	peapööritus.
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Harv:	bronhospasm.
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised).
Harv:	suukuivus, stomatiit, seedetrakti kandidiaas
Teadmata:	mikroskoopiline koliit.
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	

Aeg-ajalt	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.
Harv:	hepatiit koos ikterusega või ilma.
Väga harv:	maksapuudulikkus, entsefalopaatia juba olemasoleva maksahaigusega patsientidel.
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	dermatiit, kihelus, lööve, urtikaaria.
Harv:	alopeetsia, valgustundlikkus.
Väga harv:	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN).
Teadmata:	naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4).
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	puusa-, randmeluu või lülisamba murd.
Harv:	artralgia, müalgia.
Väga harv:	lihasnõrkus.
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Harv:	interstitsiaalne nefriit.
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Väga harv:	günekomastia.
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt	halb enesetunne, perifeerne turse.
Harv:	suurenenud higistamine.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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**

Teave omeprasooli üleannustamise sümptomite kohta inimesel on piiratud. Kirjanduses on kirjeldatud annuseid kuni 560 mg ja teatatud on harvadest juhtudest, kus ühekordne suukaudne annus on olnud kuni 2400 mg (120 korda soovituslikust kliinilisest annusest suurem annus). Sümptomitena on kirjeldatud iiveldust, oksendamist, pearinglust, kõhuvalu, kõhulahtisust ja peavalu. Üksikjuhtudel on esinenud ka apaatiat, depressiooni ja segasusseisundit.

Kirjeldatud sümptomid on olnud mööduvad ja tõsiseid tagajärgi kirjeldatud ei ole. Suurte annuste korral ei muutunud ka eliminatsioonikiirus (esmase järgu kineetika). Vajadusel rakendatakse sümptomaatilist ravi.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained, peptilise haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse (GORD) raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid, ATC-kood: A02BC01

#### Toimemehhanism

Omeprasool on kahe enantiomeeri ratseemiline segu, mis vähendab maohappe sekretsiooni väga kindla toimemehhanismi kaudu. Omeprasool on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor. Toime on kiire ja ravim tagab pöörduva maohappe sekretsiooni pärssimise üks kord ööpäevas manustamise korral.

Omeprasool on nõrk alus, mis kontsenteeritakse ja konverteeritakse aktiivsesse vormi parietaalraku intratsellulaarsete kanalikeste happelises keskkonnas, kus ravim inhibeerib ensüümi H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPaasi ehk happepumpa. See maohappe tootmise viimast etappi mõjustav toime on annusest sõltuv ja tagab nii basaalse happesekretsiooni kui ka stimuleeritud happesekretsiooni efektiivse inhibeerimise olenemata stiimulist.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kõik farmakodünaamilised toimed on seletatavad omeprasooli toimega happesekretsioonile.

##### *Toime maohappe sekretsioonile*

Omeprasooli suukaudne manustamine üks kord ööpäevas tagab kiire ja tõhusa päevase ning öise maohappe sekretsiooni inhibeerimise, kusjuures maksimaalne ravitoime saavutatakse 4-päevase ravi järel. 20 mg omeprasooli toimel saavutatakse kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel keskmiselt 80%-line mao happesuse vähenemine 24 tunniks, kusjuures 24 tundi pärast annustamist on pentagastrini poolt stimuleeritud maksimaalne happesekretsiooni vähenemine keskmiselt ligikaudu 70%.

Kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel säilitab 20 mg omeprasooli suukaudne manustamine maosisese pH  $\geq 3$  keskmiselt 17 tunniks 24-tunnisest perioodist.

Happesekretsiooni ja mao happesuse vähenemise tulemusena vähendab/normaliseerib omeprasool annusest sõltuvalt söögitoru happeekspositsiooni gastrointestinaalse reflukshaigusega patsientidel.

Happesekretsiooni pärssimine on seotud omeprasooli plasmakontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindalaga (AUC), kuid mitte tegeliku plasmakontsentratsiooniga konkreetsel ajahetkel.

Ravi ajal omeprasooliga ei ole tahhüülaksiat kirjeldatud.

##### *Muud happe inhibeerimisega seotud toimed*

Pikaajalise ravi korral on mõnevõrra sagedamini kirjeldatud mao glandulaarseid tsüste. Need muutused on happesekretsiooni märkimisväärse inhibeerimise füsioloogiliseks tagajärjeks, tsüstid on healoomulised ja näivad olevat pöörduvad.

Maohappesuse vähendamine prootonpumba inhibiitorite või muude vahenditega põhjustab seedetraktis normaalselt elunevate bakterite hulga suurenemist maos. Ravi mao happesust vähendavate ravimitega võib vähesel määral suurendada riski haigestuda seedetrakti infektsioonidesse, mida põhjustavad nt *Salmonella* ja *Campylobacter*, ning hospitaliseeritud patsientidel tõenäoliselt ka *Clostridium difficile*.

Antisekretoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriinisisaldus 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 jõuda referentsvahemikku.

Mõnedel patsientidel (nii lastel kui ka täiskasvanutel) on pikaajalise omeprasoolravi ajal täheldatud enterokromafiinsete rakkude arvu suurenemist, mis võib olla seotud seerumi gastriinisisalduse suurenemisega. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine



Omeprasool ja omeprasoolmagneesium on happetundlikud ja seetõttu manustatakse neid suu kaudu maohappekindlate graanulitena kapslites. Omeprasooli imendumine on kiire, maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1...2 tunniga pärast manustamist. Omeprasooli imendumine toimub peensooles ja kestab tavaliselt 3...6 tundi.. Toiduga koosmanustamine ei mõjuta biosaadavust. Omeprasooli ühekordse suukaudse annuse süsteemne saadavus (biosaadavus) on ligikaudu 40%. Korduva üks kord ööpäevas manustamise järgselt suureneb biosaadavus ligikaudu 60%-ni.

#### Jaotumine

Tervetel inimestel on omeprasooli jaotusruumala ligikaudu 0,3 l/kg kehakaalu kohta. Omeprasool seondub 97% ulatuses plasmavalkudega.

#### Biotransformatsioon

Omeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) vahendusel. Suurem osa selle metabolismist sõltub polümorfelt ekspresseeritud CYP2C19-st, mis vastutab plasmas leiduva peamise metaboliidi hüdroksüomeprasooli tekkimise eest. Ülejäänud osa sõltub teisest spetsiifilisest isovormist, CYP3A4-st, mis vastutab omeprasoolsulfooni tekkimise eest. Et omeprasoolil on suur afiinsus CYP2C19 suhtes, võib esineda konkureerivat inhibeerimist ja metaboolseid koostoimeid teiste CYP2C19 substraatidega. Kuid tulenevalt väikesest afiinsusest CYP3A4 suhtes ei ole omeprasoolil potentsiaali teiste CYP3A4 substraatide metabolismi inhibeerimiseks. Peale selle puudub omeprasoolil inhibeeriv toime peamistele CYP ensüümidele.

Ligikaudu 3%-l valgenahalistest ja ligikaudu 15...20%-l Aasia rassi esindajatest puudub funktsionaalne CYP2C19 ensüüm ning neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nendel isikutel katalüüsib omeprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast korduvat 20 mg omeprasooli manustamist üks kord ööpäevas oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine AUC 5...10 korda suurem kui neil, kellel oli olemas talitlev CYP2C19 ensüüm (kiired metaboliseerijad). Ka keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid 3...5 korda suuremad. Nendel leidudel ei ole omeprasooli annustamise seisukohalt tähtsust.

#### Eritumine

Omeprasooli eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on tavaliselt alla ühe tunni nii pärast ühekordset kui ka korduvat suukaudset annustamist üks kord ööpäevas. Omeprasool elimineeritakse plasmast annustamiste vahel täielikult ja üks kord ööpäevas annustamise korral ei ole kuhjumist täheldatud. Ligikaudu 80% omeprasooli suukaudsest annusest eritatakse metaboliitidena uriiniga, ülejäänud roojaga, peamiselt sapisekretsiooni vahendusel.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Omeprasooli AUC suureneb korduva manustamise korral. Suurenemine sõltub annusest ning pärast korduvat manustamist muutub annuse ja AUC suhe mittelineaarseks. Selle ajast ja annusest sõltuvuse põhjuseks on presüsteemse metabolismi ning süsteemse kliirensi vähenemine, mida tõenäoliselt põhjustab CYP2C19 ensüümi inhibeerimine omeprasooli ja/või selle metaboliitide (st sulfooni) poolt.

Ühelgi metaboliidil ei ole leitud mingit toimet maohappe sekretsioonile.

#### Patsientide erirühmad

##### *Maksakahjustus*

Maksafunktsiooni häirega patsientidel on omeprasooli metabolism häiritud ja põhjustab AUC suurenemise. Omeprasooli üks kord ööpäevas manustamise korral ei ole täheldatud kalduvust kuhjumiseks.

##### *Neerukahjustus*

Omeprasooli farmakokineetika, sealhulgas süsteemne biosaadavus ja eliminatsiooni kiirus, ei muutu vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel.

*Eakad*

Omeprasooli metabolismi kiirus on eakatel patsientidel (vanuses 75...79 aastat) veidi vähenenud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Elukestvates uuringutes omeprasooliga ravitud rottidel on täheldatud mao enterokromatiinsete (ECL) rakkude hüperplaasiat ja kartsinoide. Need muutused on happe pärssimisest põhjustatud püsiva hüpergastrineemia tulemus. Sarnaseid leide on täheldatud pärast ravi H<sub>2</sub>-retseptori antagonistide ja teiste prootonpumba inhibiitoritega ning pärast osalist fundektoomiat. Seega ei ole neid muutusi põhjustanud ühegi eraldi toimeaine otsene toime.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu:

suhkrugraanulid (sisaldavad sahharoosi ja maisitärklis),  
hüpromelloos,  
naatriumlaurüülsulfaat,  
raske magneesiumoksiid,  
povidoon K25,  
talk,  
metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer 1:1 (30% dispersioon),  
trietüültsitraat.

Kapsli kest:

želatiin,  
titaandioksiid E171.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

HDPE pudel

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 100 päeva.

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

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Blistrid

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

HDPE pudel

Hoida pudel tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium//alumiinium blisterpakend.

Valge HDPE-st pudel polüpropüleenist keeratava lapsekindla korgiga või võltsimiskindla sulguriga ning integreeritud kuivatusainega (silikageelkapsel).

Pakendi suurused:

Blister: 7 ja 14 gastroresistentset kõvakapslit.

Pudel: 7, 10 ja 14 gastroresistentset kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

779812

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.03.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.02.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2020