

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omeprazole Grindeks, 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 20 mg omeprasooli.

INN. *Omeprazolium*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 7,920 mg laktoosi ja ligikaudu 149,615 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

Kõvad želatiinkapslid nr. 2 on rohelist värvi keha ja kaanega ning sisaldavad gastroresistentse kattega valget või kollakat värvi pelleideid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

- Kaksteistsõrmikuhaavandite ravi ja retsidiivide vältimine.
- Maohaavandite ravi ja retsidiivide vältimine.
- *Helicobacter pylori* (*H. 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 refluksösofagiidi korral retsidiivide ennetamine.
- Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi.
- Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga vähemalt 10 kg

- Refluksösofagiidi ravi.
- Gastroösofageaalse reflukshaigusega seotud kõrvetiste ja maohappe tagasivoolusümptomite sümptomaatiline ravi.

Lapsed vanuses üle 4 aasta ja noorukid

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Kaksteistsõrmiksoole haavandite ravi

Ägeda kaksteistsõrmiksoole haavandi puhul on soovitatav Omeprazole Grindeks'i annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine kahe nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole pärast esmast ravikuuri täielikult paranenud, paranevad tavaliselt edasise kahe nädalase ravikuuri jooksul. Ravile halvasti alluva kaksteistsõrmiksoole haavandi korral on soovitatav kasutada Omeprazole Grindeks'i annust 40 mg üks kord ööpäevas. Paranemine toimub tavaliselt nelja nädala jooksul.

Kaksteistsõrmiksoole haavandite retsidiivide vältimine

Kaksteistsõrmiksoole haavandi retsidiivide vältimiseks *H. pylori*-negatiivsetel patsientidel või juhul, kui *H. pylori* eradikatsioon ei ole võimalik, on soovitatav Omeprazole Grindeks'i annus 20 mg üks kord ööpäevas. Mõnele patsiendile võib piisata ööpäevasest annusest 10 mg. Ravi ebaõnnestumise korral võib annust suurendada 40 milligrammini.

Maohaavandite ravi

Soovitatav annus on 20 mg Omeprazole Grindeks'it üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole pärast esmast ravikuuri täielikult paranenud, paranevad tavaliselt edasise neljanädalase ravikuuri jooksul. Ravile halvasti alluva maohaavandi korral on soovitatav kasutada Omeprazole Grindeks'i annust 40 mg üks kord ööpäevas. Paranemine toimub tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

Maohaavandite retsidiivide vältimine

Ravile halvasti alluva maohaavandiga patsientidel on retsidiivide vältimiseks soovitatav kasutada Omeprazole Grindeks'i annust 20 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib Omeprazole Grindeks'i annust suurendada 40 milligrammini üks kord ööpäevas.

H. pylori eradikatsioon peptilise haavandi korral

H. pylori infektsiooni likvideerimiseks tuleb antibiootikumide valikul arvestada patsiendi individuaalset ravimitaluvust. Ravi tuleb määrata resistentsuse vormi ning riiklike, regionaalsete ja kohalike ravijuhiste järgi.

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

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

MSPVA-dega seotud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandite ravi

MSPVA-dega seotud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandite raviks on soovitatav Omeprazole Grindeks'i annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole pärast esmast ravikuuri täielikult paranenud, paranevad tavaliselt edasise neljanädalase ravikuuri jooksul.

MSPVA-dega seotud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandite vältimine riskiga patsientidel

MSPVA-dega seotud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandite vältimiseks riskiga patsientidel (vanus > 60 aasta, varasem teadaolev mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavand, varasem teadaolev seedetrakti ülaosa verejooks) on soovitatav Omeprazole Grindeks'i annus 20 mg üks kord ööpäevas.

Refluksösöfagiidi ravi

Soovitav annus on 20 mg Omeprazole Grindeks'it üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole pärast esmast ravikuuri täielikult paranenud, paranevad tavaliselt edasise neljanädalase ravikuuri jooksul.

Raske ösofagiidiga patsientide raviks on soovitatav kasutada Omeprazole Grindeks'i annust 40 mg üks kord ööpäevas. Paranemine toimub tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaline ravi

Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaliseks raviks on soovitatav kasutada Omeprazole Grindeks'i annust 10 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib Omeprazole Grindeks'i annust suurendada 20...40 milligrammini üks kord ööpäevas.

Sümptomaatilise gastroösofageaalse reflukshaiguse ravi

Soovitav annus on 20 mg Omeprazole Grindeks'it üks kord ööpäevas. Patsiendil võib küllaldane ravivastus tekkida annusele 10 mg ööpäevas. Seetõttu tuleb kaaluda annuse individuaalset kohandamist.

Kui nelja nädala jooksul ei ole 20 mg Omeprazole Grindeks'iga ööpäevas sümptomeid kontrolli alla saadud, on soovitatav teha edasisi uuringuid.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi

Zollingeri-Ellisoni sündroomiga patsientidel tuleb annust individuaalselt kohandada ja ravi jätkata, kuni kliinilised näidustused püsivad. Soovitav algannus on 60 mg Omeprazole Grindeks'it ööpäevas. Annusega 20...120 mg Omeprazole Grindeks'it ööpäevas on kõikidel raskekujulise ja teiste raviviiside suhtes resistentse haigusvormiga patsientidel suudetud sümptomid tõhusalt kontrolli alla saada ning enam kui 90% patsientidel on sellest säilitusraviks piisanud. Kui Omeprazole Grindeks'i ööpäevane annus ületab 80 mg, tuleb see jagada kahele manustamiskorrale ööpäevas.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga ≥ 10 kg

Refluksösofagiidi ravi

Gastroösofageaalse reflukshaigusega seotud kõrvetiste ja maohappe tagasivoolumisümptomite sümptomaatiline ravi

Annustamissoovitused on järgmised.

Vanus	Kehakaal	Annustamine
Vanus ≥ 1 aasta	10...20 kg	10 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib annust suurendada 20 milligrammini üks kord ööpäevas
Vanus ≥ 2 aasta	> 20 kg	20 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib annust suurendada 40 milligrammini üks kord ööpäevas

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

Gastroösofageaalse reflukshaigusega seotud kõrvetiste ja maohappe tagasivoolumisümptomite sümptomaatiline ravi: ravi kestus on 2...4 nädalat. Kui 2...4 nädala jooksul ei ole sümptomeid kontrolli alla saadud, on soovitatav teha patsiendile edasisi uuringuid.

Lapsed vanuses üle 4 aasta ja noorukid

H. pylori põhjustatud kaksteistsõrmiksoole haavandi ravi

Sobiva kombinatsioonravi valikul tuleb arvestada ametlikke riiklikke, regionaalseid ja kohalikke juhiseid bakterialse resistentsuse, ravi kestuse (kõige levinum on 7 päeva, kuid mõnikord kuni 14 päeva) ning antibakteriaalse preparaadi õige kasutamise kohta.

Ravi peab toimuma spetsialisti järelevalve all.

Annustamissoovitused on järgmised.

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

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Maksafunktsiooni kahjustus

Kahjustunud maksatalitlusega patsientidel võib annus 10...20 mg ööpäevas olla piisav (vt lõik 5.2).

Eakad (> 65-aastased)

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

Manustamisviis

Omeprazole Grindeks kapslid on soovitatav sisse võtta hommikul, eelistatavalt ilma toiduta. Need tuleb tervelt koos poole klaasi veega alla neelata. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

Neelamisraskustega patsientidele ja lastele, kes võivad juua või pooltahket toitu neelata

Patsiendid võivad kapsli avada ja neelata selle sisu koos poole klaasi veega või pärast segamist kergelt happelise vedelikuga, nt puuviljamahla või õunapüreega, või gaseerimata veega. Patsientidele tuleb selgitada, et lahus tuleb kohe (või 30 minuti jooksul) sisse võtta. Lahust peab alati enne joomist segama ja loputama klaasi poole klaasi veega.

Teise võimalusena võib patsient kapslit imeda 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 abiainetega suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ükskõik milliste hoiatavate sümptomite (näiteks kehakaalu tahtmatu märkimisväärne langus, korduv oksendamine, neelamishäire, veriokse või veriroe) ja maohaavandi olemasolul või selle kahtlusel, 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 tähelepanelik kliiniline jälgimine (nt viiruse hulk veres) ja samal ajal atasanaviiri annuse suurendamine 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga; omeprasooli annust 20 mg ei tohi ületada.

Nagu teised hapat blokeerivad ravimid, võib ka omeprasool vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalist ravi saavatel, organismi vähenenud varudega patsientidel või neil, kellel esinevad riskitegurid B₁₂-vitamiini vähenenud imendumiseks.

Omeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Ravi alustamisel või lõpetamisel omeprasooliga tuleb arvestada koostoimete võimalust CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega. Klopidooreeli ja omeprasooli vahel on täheldatud koostoimet (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida omeprasooli ja klopidooreeli samaaegset kasutamist.

Prootonpumba inhibiitorite kasutamisel, eriti suurtes annustes ja pikka aega (> 1 aasta), võib mõeldukalt suureneda puusa-, randme- ja lüüsamurdu risk, peamiselt eakatel või muude teadaolevate riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist luumurdude riski 10...40% võrra. Oma osa selles võib olla muudel riskiteguritel. Osteoporoosi riskiga patsientide ravi peab toimuma kehtivate kliiniliste juhiste kohaselt ning nad peavad tarvitama piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

Hüpomagneesemia

Vähemalt kolme kuu, enamikul juhtudel aasta vältel prootonpumba inhibiitorite (PPI), näiteks omeprasooliga ravitud patsientidel on teatatud raskest hüpomagneesemiast. Esineda võivad hüpomagneesemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja vatsakeste arütmia, kuid nähud võivad alata hiilivalt ja jääda tähelepanuta. Enim mõjutatud patsientidel paranes hüpomagneesemia pärast magneesiumi asendamist ja ravi lõpetamist PPI-dega.

Eeldatavat pikaajalist ravi vajavatel patsientidel või neil, kes võtavad PPI-sid koos digoksiini või hüpomagneesemiat põhjustada võivate ravimitega (näiteks diureetikumid), peavad meditsiinitöötajad kaaluma magneesiumisisalduse mõõtmist veres enne ravi alustamist PPI-dega ja korrapäraselt ravi ajal.

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 Grindeks'i kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekkimise riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

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

Lapsed

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

Omeprazole Grindeks sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib veidi suurendada ohtu haigestuda seedetrakti infektsioonidesse, mida põhjustavad nt *Salmonella* ja *Campylobacter* (vt lõik 5.1).

Nagu iga pikaajalise ravi korral, peab patsiente regulaarselt jälgima, eriti kui ravi kestab üle ühe aasta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Omeprasooli toimed teiste toimeainete farmakokineetikale

Toimeained, mille imendumine sõltub pH-st

Maohappesuse 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).

Samaaegne manustamine omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas) vähendas nelfinaviiri keskmist ekspositsiooni ligikaudu 40% ja 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 põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni vähenemise 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 koosmanustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni vähenemise ligikaudu 30% võrra, võrreldes atasanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg annustamisega üks kord ööpäevas.

Digoksiin

Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiini samaaegsel manustamisel tervetele isikutele suurenes digoksiini biosaadavus 10% võrra. Digoksiini toksilisusest on teatatud harva. Siiski peab olema ettevaatlik, kui eakatele patsientidele manustatakse omeprasooli suures annuses. Sel juhul tuleb digoksiini plasmakontsentratsiooni sagedamini jälgida.

Klopidogreel

Ristuvus kliinilises uuringus manustati klopidogreeli (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg ööpäevas) üksi ja koos omeprasooliga (80 mg samal ajal klopidogreeliga) viie päeva jooksul. Kui klopidogreeli ja omeprasooli manustati koos, vähenes ekspositsioon klopidogreeli aktiivsele metaboliidile 46% (1. päeval) ja 42% (5. päeval). Kui klopidogreeli ja omeprasooli manustati koos, vähenes keskmine trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine 47% võrra (24 tunni järel) ja 30% võrra (5. päeval). Teises uuringus näidati, et klopidogreeli ja omeprasooli manustamine erinevatel aegadel ei hoidnud ära nende koostoimet, mille põhjuseks on tõenäoliselt omeprasooli inhibeeriv toime CYP2C19-le. Vaatlus- ja kliinilistest uuringutest on saadud vasturääkivaid andmeid sellise farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime kliinilise tähtsuse kohta olulistele kardiovaskulaarsetele sündmustele.

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 peamise omeprasooli metaboliseeriva ensüümi CYP2C19 mõõdukas inhibiitor. Seega võib samuti CYP2C19 poolt metaboliseeritavate ja koos manustatavate toimeainete metabolism olla aeglustunud ning nende süsteemne ekspositsioon pikenenud. Sellised ravimid on näiteks R-varfariin ja teised K-vitamiini antagonistid, tsilostasool, diasepaam ja fenütoiin.

Tsilostasool

Omeprasooli manustamisel tervetele isikutele ristuvus uuringus annuses 40 mg suurenesid tsilostasooli C_{max} ja AUC vastavalt 18% ja 26% võrra ning ühe selle aktiivse metaboliid C_{max} ja AUC vastavalt 29% ja 69%.

Fenütoiin

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

Teadmata mehhanism

Sakvinaaviir

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

Takroliimus

On teatud, et samaaegne manustamine koos omeprasooliga suurendab takroliimuse sisaldust seerumis. Takroliimuse kontsentratsiooni ja neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens) tuleb tähelepanelikumalt jälgida ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Metotreksaat

Mõnedel patsientidel on teatud metotreksaadi koosmanustamisel prootonpumba inhibiitoritega metotreksaadi sisalduse suurenemisest. Suure annuse metotreksaadi manustamisel võib osutada vajalikuks kaaluda omeprasooli manustamise 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 (enam kui 1000 osalejaga) ei näidanud omeprasooli soovimatuid toimeid rasedusele ega ohtu loote/vastsündinu tervisele. Omeprasooli võib raseduse ajal kasutada.

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Omeprazole Grindeks 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 juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud või on nende esinemist kahtlustatud omeprasooli kliinilistes uuringutes ja ravimi turuletulekujärgselt.

Ükski kõrvaltoimetest ei olnud annusest sõltuv. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Sageduskategooriad 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).

Organsüsteemi esinemissagedus	klass/ Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv:	leukopeenia, trombotsütopeenia.
Väga harv:	agranulotsütoos, pantsütopeenia.
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk.
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Harv:	hüponatreemia.
Väga harv:	hüpomagneseemia (vt lõik 4.4).
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt:	unetus.
Harv:	agiteeritus, segasus, depressioon.
Väga harv:	agressiivsus, hallutsinatsioonid.
Närvisüsteemi häired	
Sage:	peavalu.
Aeg-ajalt:	pearinglus, paresteesia, unisus.
Harv:	maitsetundlikkuse häired.
Silma kahjustused	
Harv:	ähmane nägemine.
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt:	peapööritus.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv:	bronhospasm.
Seedetrakti häired	
Sage:	kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised).
Harv:	suukuivus, stomatiit, seedetrakti kandidiaas.
Teadmata:	mikroskoopiline koliit.
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	maksaensüümide aktiivsuse tõus.
Harv:	hepatiit koos ikterusega või ilma.
Väga harv:	maksapuudulikkus, entsefalopaatia juba olemasoleva maksahaigusega patsientidel.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria.
Harv:	alopeesia, valgustundlikkus (fotosensitiivsus).
Väga harv:	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN).

Teadmata:	naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4).
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
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:	halb enesetunne, perifeerne turse.
Harv:	suurenenud higistamine.

Lapsed

Omeprasooli ohutust on hinnatud kokku 310 lapsel vanuses 0...16 aastat, kellel oli mao ülihappesusega seotud haigus. Piiratud andmed pikaajalise ohutuse kohta on saadud 46 lapselt, kes raskekujulise erostiivse ösofagiidi kliinilises uuringus said säilitusravi omeprasooliga kuni 749 päeva. Nii lühi- kui ka pikaajalise ravi korral oli kõrvaltoimete profiil üldiselt samasugune kui täiskasvanuil. Omeprasooli ravi toime kohta puberteedile ja kasvule puuduvad pikaajalised andmed.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teave omeprasooli üleannustamise toimete kohta inimesel on piiratud. Kirjanduses on toodud annused kuni 560 mg ja on saadud teateid kuni 2400 mg suuruste suukaudsete ühekordsete annuste manustamisest (120 korda soovitatavast 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 rasketest tagajärgedest ei ole teatatud. Suurte annuste korral ei muutunud ka eritumiskiirus (esmane kineetika). Vajaduse korral rakendatakse sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peptilise haavandi ja gastroösofagealse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid, ATC kood: A02BC01

Toimemehhanism

Omeprasool on kahe enantiomeeri ratseemiline segu, mis vähendab maohappe sekretsiooni täpselt suunatud toimemehhanismi kaudu. Omeprasool on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor. See toimib kiiresti ja manustamisel üks kord ööpäevas hoiab maohappe sekretsiooni pöörduva inhibeerimise kaudu kontrolli all.

Omeprasool on nõrk alus, mis kontsentreeritakse ja konverteeritakse aktiivsesse vormi parietaalraku intratsellulaarsete kanalikeste happelises keskkonnas, kus ravim inhibeerib ensüümi H⁺K⁺-ATPaasi ehk happepumpa. See maohappe tootmise viimast etappi mõjutav toime on annusest sõltuv ja tagab nii

basaalse happesekretsiooni kui ka stimuleeritud happesekretsiooni efektiivse inhibeerimise stiimulist olenemata.

Farmakodünaamilised toimed

Kõik täheldatud farmakodünaamilised toimed on seletatavad omeprasooli toimega maohappe sekretsioonile.

Toime maohappe sekretsioonile

Omeprasooli suukaudne annustamine üks kord ööpäevas võimaldab kiiresti ja tõhusalt inhibeerida päevast ning öist maohappe sekretsiooni; maksimaalne toime saavutatakse nelja ravipäeva jooksul. 20 mg omeprasooli toimel saavutatakse kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel keskmiselt 80% suurune mao happelisuse vähenemine 24 tunniks, kusjuures keskmine maksimaalse happesekretsiooni vähenemine pärast pentagastriini stimulatsiooni on 24 tundi pärast annustamist ligikaudu 70%.

Suukaudsel 20 mg omeprasooli manustamisel säilitatakse kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel maosisene pH ≥ 3 keskmiselt 17 tundi 24-tunnisest perioodist.

Happesekretsiooni ja mao happelisuse vähenemise tulemusena vähendab/normaliseerib omeprasool gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel annusest sõltuvalt söögitoru kokkupuudet happega. Happesekretsiooni pärssimine on seotud omeprasooli plasmakontsentratsiooni ja aja kõveraalse pindalaga (AUC), kuid mitte tegeliku plasmakontsentratsiooniga konkreetsel ajahetkel.

Ravi ajal omeprasooliga ei ole tahhüfülaksiat kirjeldatud.

Toime H. pylori'le

H. pylori on seotud peptilise haavandtõvega, sealhulgas kaksteistsõrmiku- ja maohaavandiga. *H. pylori* on peamine gastriidi väljakujunemise tegur. *H. pylori* koos maohappesega on peamised tegurid peptilise haavandtõve väljakujunemisel. *H. pylori* on peamine tegur atroofilise gastriidi tekkimisel, mis on seotud suurema riskiga haigestuda maovähki.

H. pylori eradikatsioon omeprasooli ja antimikroobsete ravimitega on seotud peptiliste haavandite paranemise ning pikaajalise remissiooni suurenenud kordajatega.

Kaksikravi skeemide katsetamisel on leitud, et need on kolmikravist vähem tõhusad. Neid võib siiski kaaluda juhtudel, kui teadaolev ülitundlikkus välistab igasuguste kolmikravi skeemide kasutamise.

Muud happe inhibeerimisega seotud toimed

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

Mao happesuse vähendamine prootonpumba inhibiitorite või mis tahes 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*.

Ravi ajal antisekretoorsete ravimitega 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.

Lapsed

Mittekontrollitud uuringus raske reflüksösofagiidiga lastel (vanuses 1...16 aastat) leevendas omeprasool annustes 0,7...1,4 mg/kg ösofagiidi raskust 90%-l juhtudest ja vähendas oluliselt refluksi

sümptomeid. Pimeuuringus raviti kliiniliselt diagnoositud gastroösofageaalse reflukshaigusega lapsi vanuses 0...24 kuud omeprasooliga 0,5, 1,0 või 1,5 mg/kg. Pärast 8 nädalat kestnud ravi vähenes oksendamise/regurgitatsiooni episoodide sagedus annusest sõltumata 50%.

H. pylori eradikatsioon lastel

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus (Héliot uuring) leiti, et omeprasool kombinatsioonis kahe antibiootikumiga (amoksitsilliin ja klaritromütsiin) oli ohutu ja tõhus *H. pylori* infektsiooni ravis gastriidiga lastel vanuses 4 aastat ja enam. *H. pylori* eradikatsiooni määr: 74,2% (23 patsienti 31-st) omeprasooli + amoksitsilliini + klaritromütsiini abil vs. 9,4% (3 patsienti 32-st) amoksitsilliini + klaritromütsiini abil. Siiski ei ilmnunud tõendeid kliinilisest leevenemisest düspeptiliste sümptomite osas. See uuring ei anna teavet kasutamise kohta alla 4-aastastel lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Omeprasool ja omeprasoolmagneesium on happetundlikud ning seetõttu manustatakse neid suu kaudu enterokattega graanulitena kapslites või tablettides. Omeprasooli imendumine on kiire, maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1...2 tunniga pärast annustamist. Omeprasooli imendumine toimub peensooles ja kestab tavaliselt 3...6 tundi. Koosmanustamine toiduga ei mõjuta biosaadavust. Omeprasooli ühekordse suukaudse annuse süsteemne saadavus (biosaadavus) on ligikaudu 40%. Pärast korduvat üks kord ööpäevas manustamist suureneb biosaadavus ligikaudu 60%-ni.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Omeprasool metaboliseerub 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 ravimite 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 kaukaaslastest ja 15...20%-l aasialastest 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 eritumise 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.

Omeprasooli AUC suureneb korduva manustamise korral. Suurenemine sõltub annusest ning pärast korduvat manustamist muutub annuse ja AUC suhe mittelinearseks. Selle ajast ja annusest sõltuvuse põhjuseks on presüsteemse metabolismi ning süsteemse kliirensi vähenemine, mida tõenäoliselt põhjustab CYP2C19 ensüümi inhibeerimine omeprasooli ja/või selle metaboliitide (nt sulfoon) poolt. Ühelgi metaboliidil ei ole leitud mingit toimet maohappe sekretsioonile.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni häired

Maksafunktsiooni häirega patsientidel on omeprasooli metabolism häiritud ja põhjustab AUC suurenemist. Üks kord ööpäevas manustamisel ei ole omeprasoolil ilmnenud kalduvust kuhjuda.

Neerufunktsiooni häired

Omeprasooli farmakokineetika, sealhulgas süsteemne biosaadavus ja eritumiskiirus ei muutu neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Eakad

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

Lapsed

Ravi ajal soovitatud annustega üle 1 aasta vanustel lastel saadi täiskasvanutega võrreldavad plasmakontsentratsioonid. Kuni 6 kuu vanustel lastel on omeprasooli kliirens väike, sest omeprasooli metaboliseerimise võime on väike.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kogu elutsükli kestnud 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 H₂-retseptori antagonistide ja teiste prootonpumba inhibiitoritega ning pärast osalist fundektoomiat. Seega ei ole neid muutusi põhjustanud ühegi üksiku toimeaine otsene toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Suhkrusfäärid (tuumaga),
veevaba laktoos,
naatriumlaaurüülsulfaat,
dinaatriumfosfaatdihüdraat,
hüpromelloos,
hüdrosüpropüültselluloos,
hüpromelloosftalaat,
etüülftalaat.

Kapsel:

želatiin,
indigokarmiin (E132),
kinoliinkollane (E104).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PA/alumiinium/PVC

Omeprazole Grindeks 20 mg tarnitakse blisterpakendites, milles on 7, 14, 28, 30, 56, 60 või 500 gastroresistentset kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

815013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.02.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2020