

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gasec Gastrocaps 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 40 mg omeprasooli

INN. *Omeprazol*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

- sahharoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Gastroresistentsed kõvakapslid.

Želatiinist kõvakapslid number 0, läbipaistmatu sinise kapslikaane ja läbipaistmatu oranži kapslikehaga.

Kapslitel on valge tindiga märgistus „O“ kapslikaanel ja number „40“ kapslikehal. Kapsel sisaldab valgeid kuni beeže mikropelleideid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gasec'i gastroresistentsed kapslid on näidustatud järgmistel juhtudel:

Täiskasvanutel

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

Lastel

Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga ≥ 10 kg

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

Lapsed ja noorukid vanuses üle 4 aasta

H. pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi raviks koos antibiootikumidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine täiskasvanutele

Kaksteistsõrmiku haavandite ravi

Soovitav annus aktiivse kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel on 20 mg omeprasooli üks kord päevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine kahe nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole täielikult paranenud pärast esmast ravikuuri, paranevad tavaliselt edasise kahe nädalase ravi jooksul. Halvasti ravile alluva kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel soovitatakse kasutada 40 mg omeprasooli üks kord ööpäevas ja paranemine saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul.

Kaksteistsõrmikuhaavandite retsidiivide vältimine

Soovitav annus kaksteistsõrmikuhaavandi retsidiivi vältimiseks *H. pylori* negatiivsetel patsientidel on 20 mg omeprasooli üks kord ööpäevas, see annus sobib ka juhul, kui *H. pylori* infektsiooni likvideerimine ei ole võimalik. Mõnele patsiendile võib 10 mg ööpäevane annus olla piisav. Ravi ebaõnnestumise korral võib annust suurendada 40 milligrammini.

Maohaavandite ravi

Soovitav annus on 20 mg omeprasooli üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole täielikult paranenud pärast esmast ravikuuri, paranevad tavaliselt edasise neljanädalase ravi jooksul. Halvasti ravile alluva maohaavandiga patsientidel soovitatakse kasutada 40 mg omeprasooli üks kord päevas ja paranemine saavutatakse tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

Maohaavandite retsidiivide vältimine

Soovitav annus retsidiivi vältimiseks ravile halvasti alluva maohaavandiga patsientidel on 20 mg omeprasooli üks kord päevas. Vajaduse korral võib annust suurendada kuni Gasec Gastrocaps 40 milligrammini üks kord ööpäevas.

H. pylori infektsiooni likvideerimine peptilise haavandtõve korral

H. pylori infektsiooni likvideerimiseks peab antibiootikumide valik arvestama üksiku patsiendi ravimitaluvust. Ravi tuleb määrata resistentsuse vormi ning riiklike, regionaalsete ja kohalike ravijuhiste järgi.

- omeprasool 20 mg + klaritromütsiin 500 mg + amoksisilliin 1000 mg, kõiki kaks korda päevas ühe nädala jooksul või
- omeprasool 20 mg + klaritromütsiin 250 mg (alternatiivselt 500 mg) + metronidasool 400 mg (või 500 mg või tinidasool 500 mg), kõiki kaks korda päevas ühe nädala jooksul või
- omeprasool 40 mg üks kord päevas pluss amoksisilliin 500 mg ja metronidasool 400 mg (või 500 mg või tinidasool 500 mg), mõlemat kolm korda päevas ühe nädala jooksul.

Kui patsient on ikka *H. pylori*-positiivne, võib iga ravirežiimi puhul ravi korrata.

MSPVA-dega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi

Soovitav annus MSPVA-dega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite raviks on 20 mg omeprasooli üks kord päevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole täielikult paranenud pärast esmast ravikuuri, paranevad tavaliselt edasise neljanädalase ravi jooksul.

MSPVA-dega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskiteguritega patsientidel

Soovitav annus MSPVA-dega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimiseks riskiteguritega (vanus > 60, varasem mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite anamnees, varasem seedetrakti ülaosa verejooksu anamnees) patsientidel on 20 mg omeprasooli üks kord päevas.

Refluksösofagiidi ravi

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

Raske ösofagiidiga patsientidel soovitatakse kasutada 40 mg omeprasooli üks kord päevas ja paranemine saavutatakse tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaline ravi

Soovitav annus paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaliseks raviks on 10 mg omeprasooli üks kord päevas. Vajaduse korral võib omeprasooli annust suurendada kuni 20/40 milligrammini üks kord ööpäevas.

Gastroösofagealse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi

Soovitav annus on 20 mg omeprasooli päevas. Patsiendid võivad alluda ravile annusega 10 mg päevas ja seetõttu tuleb kaaluda individuaalset annuse kohandamist.

Kui kontrolli sümptomite üle ei saavutata pärast neljanädalast ravi 20 mg omeprasooliga päevas, soovitatakse teha edasised uuringud.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi

Zollingeri-Ellisoni sündroomiga patsientidel tuleb annust individuaalselt kohandada ja ravi jätkata, kuni kliinilised näidustused püsivad. Soovitav algannus on 60 mg omeprasooli ööpäevas. Kõik patsiendid, kellel esines raske haigus ja ebapiisav vastus muudele ravimitele, saavutasid efektiivse kontrolli ja enam kui 90% patsientidest jäi stabiilseks omeprasooli annustega 20...120 mg päevas. Kui annus ületab 80 mg omeprasooli päevas, tuleb annus jagada ja manustada kaks korda päevas.

Annustamine lastele

Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga ≥ 10 kg

Refluksösofagiidi ravi

Kõrvetiste ja happe regurgitatsiooni sümptomaatiline ravi gastroösofagealse reflukshaiguse korral

Annustamissoovitused on järgmised:

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

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

Gastroösofagealse reflukshaigusega seotud kõrvetiste ja happe regurgitatsiooni sümptomaatiline ravi: ravi kestus on 2...4 nädalat. Kui 2...4 nädala jooksul ei ole saavutatud sümptomite kontrolli, tuleb patsiendile teha edasised uuringud. Käsimüügiravimina on lubatud ravi pikkus 2 nädalat.

Lapsed ja noorukid vanuses üle 4 aasta

H. pylori põhjustatud kaksteistsõrmiku haavandi ravi

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

Ravi peab kontrollima spetsialist.

Annustamissoovitused on järgmised.

Kaal	Annustamine
15...30 kg	Kombinatsioon kahe antibiootikumiga: Gasec Gastrocaps 10 mg, amoksitsilliini 25 mg/kg kehakaalu kohta ja klaritromütsiini 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatakse koos kaks korda päevas ühe nädala jooksul.
31...40 kg	Kombinatsioon kahe antibiootikumiga: 20 mg omeprasooli, amoksitsilliini 750 mg ja klaritromütsiini 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatakse koos kaks korda päevas ühe nädala jooksul.
> 40 kg	Kombinatsioon kahe antibiootikumiga: 20 mg omeprasooli, amoksitsilliini 1 g ja klaritromütsiini 500 mg manustatakse kaks korda päevas ühe nädala jooksul.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni häire

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

Maksafunktsiooni häire

Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib annus 10...20 mg päevas olla piisav. Maksafunktsiooni häirega patsiendid peavad enne omeprasooli kasutamist pidama nõu arstiga (vt lõik 5.2).

Eakad (> 65 aastased) patsiendid

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

Manustamisviis

Gasec'i kapslid soovatakse võtta hommikul, eelistatavalt tühja kõhuga. Kapslid neelatakse alla tervelt koos poole klaasitäie veega. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

Neelamisraskusega patsiendid ja lapsed, kes suudavad juua ja neelata pooltahket toitu

Patsiendid võivad kapsli avada ja selle sisu alla neelata koos poole klaasitäie veega või kapsli sisu segada kergelt happelises vedelikus, nt puuviljamahlas või õunapürees või gaseerimata vees. Patsientidele tuleb selgitada, et lahus tuleb sisse võtta kohe (või 30 minuti jooksul). Lahust tuleb alati segada just enne selle joomist ja pärast lahuse sissevõtmist tuleb klaasi loputada veel poole klaasitäie veega, mis tuleb ka ära juua.

Alternatiivvariandina võivad patsiendid avada kapsli, imeda selle sisu ja graanulid koos poole klaasitäie veega alla neelata. Enterokattega graanuleid ei tohi närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus omeprasooli, asendatud bensoimidiasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Nagu muid prootonpumba inhibiitoreid (PPI-sid), ei tohi ka omeprasooli kasutada samal ajal koos nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ükskõik milliste hoiatavate sümptomite olemasolul (nt oluline tahtmatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse või veriroe) ning kui esineb maohaavand või selle kahtlus, tuleb välistada pahaloomuline kasvaja, sest ravi võib leevendada sümptomeid ja diagnoosimist edasi lükata. Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri kombinatsiooni prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatuks, on soovitatav tähelepanelik kliiniline jälgimine (st viiruskoormus) kombinatsioonis atasanaviiri annuse suurendamisega 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga. Omeprasooli annust 20 mg ei tohi ületada.

Nagu kõik hapet blokeerivad ravimid, võib ka omeprasool vähendada vitamiin B₁₂ (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või akloorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalist ravi saavatel, organismi vähenenud varudega patsientidel või neil, kel esinevad riskitegurid vitamiin B₁₂ vähenenud imendumise näol.

Omeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Ravi alustamisel või lõpetamisel omeprasooliga tuleb mõelda koostoimete võimalikkusele ravimitega, mida metaboliseeritakse CYP2C19 kaudu. Esineb koostoime klopidooreeli ja omeprasooli vahel (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähtsus on ebaselge.

Ettevaatusabinõuna ei soovitata omeprasooli ja klopidooreeli korraga kasutada.

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

Hüpomagneseemia

On teatatud rasket hüpomagneseemiast patsientidel, kes said ravi PPI-ga (nt omeprasooliga) vähemalt kolme kuu, kuid enamikul juhtudest aasta jooksul. Võivad esineda hüpomagneseemia tõsised ilmingud nagu kurnatus, tetaania, deliirium, konvulsioonid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, mida on aga

hiiliva alguse tõttu kerge mitte tähele panna. Enamiku patsientide puhul paranes hüpomagneeseemia pärast PPI ära jätmist ja magneesiumi asendusravi.

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

Mõned krooniliste haigustega lapsed võivad vajada pikaajalist ravi, kuigi seda ei soovitata.

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga või sukraas-isomaltaasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada riski haigestuda seedetrakti infektsioonidesse, mida põhjustavad *Salmonella* ja *Campylobacter* (vt lõik 5.1).

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

Mõju laboratoorsetele analüüsidele

CgA taseme tõus võib häirida neuroendokriinsete kasvajate uuringuid. Selle kõrvaltoime ärahoidmiseks tuleb ravi omeprasooliga ajutiselt katkestada viis päeva enne CgA määramiseks analüüsimaterjali võtmist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Omeprasooli toimed teiste toimeainete farmakokineetikale

Toimeained, mille imendumine sõltub pH-st

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

Nelfinaviir, atasanaviir

Nelfinaviiri- ja atasanaviirisaldus plasmas väheneb manustamisel koos omeprasooliga.

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

Koostoime võib hõlmata ka CYP2C19 inhibeerimist.

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

Digoksiin

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

Klopidogreel

Ristivas kliinilises uuringus manustati klopidogreeli (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg päevas) üks ja koos omeprasooliga (80 mg samal ajal klopidogreeliga) viie päeva jooksul. Klopidogreeli aktiivse metaboliidi ekspositsioon vähenes 46% (1. päeval) ja 42% (5. päeval), kui klopidogreeli ja omeprasooli manustati koos. Keskmine trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine (IPA) oli vähenenud 47% võrra (24. tunnil) ja 30% võrra (5. päeval), kui klopidogreeli ja omeprasooli manustati koos. Teises uuringus näidati, et klopidogreeli ja omeprasooli manustamine erinevatel aegadel ei vältinud nende koostoimet, mille põhjuseks on tõenäoliselt omeprasooli inhibeeriv toime CYP2C19-le. Jälgimis- ja

kliinilistest uuringutest pärinevad andmed selle farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime kliinilise mõju kohta suurte kardiovaskulaarsete sündmuste seisukohalt on vasturääkivad.

Muud toimeained

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

CYP2C19 poolt metaboliseeritavad toimeained

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

Tsilostasool

Omeprasooli manustamine ristuvus uuringus tervetele isikutele annuses 40 mg suurendas tsilostasooli C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 18% ja 26% võrra ning ühe selle aktiivse metaboliidi omasid vastavalt 29% ja 69%.

Fenütoiin

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

Teadmata mehhanism

Sakvinaaviir

Samaaegne omeprasooli manustamine koos sakvinaaviiri/ritonaviiriga põhjustas sakvinaaviirisalduse suurenemist plasmas umbes 70% võrra, mis oli HIV-infektsiooniga patsientidel hästi talutav.

Takroliimus

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

Metotreksaat

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

Teiste toimeainete toimed omeprasooli farmakokineetikale

CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibiitorid

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

CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerijad

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

Organsüsteem/sagedus	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
Teadmata:	hüpomagneemia (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:	hägune nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt:	vertiigo
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv:	bronhospasm
Seedetrakti häired	
Sage:	kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/oksendamine
Harv:	suukuivus, stomatiit, seedetrakti kandidiaas, mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	maksaensüümide aktiivsuse tõus

Harv:	hepatiit koos ikterusega või ilma
Väga harv:	maksapuudulikkus, entsefalopaatia juba eelnevalt olemasoleva maksahaigusega patsientidel
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	dermatiit, kihelus, lööve, urtikaaria
Harv:	alopeesia, fotosensitiivsus
Väga harv:	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	puusa, randme või lülisamba luumurd (vt lõik 4.4)*
Harv:	artralgia, müalgia
Väga harv:	lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	
Harv:	interstitsiaalne nefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Väga harv:	günekomastia meestel
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt:	halb enesetunne, perifeerne turse
Harv:	suurenenud higistamine

Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed omeprasooli üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Kirjanduses on kirjeldatud annuseid kuni 560 mg ja üksikjuhtudel on teatatud suukaudsetest üksikannustest kuni 2400 mg omeprasooli (120 korda suurem tavapärasest soovitatavast kliinilisest annusest). Teatatud on iiveldusest, oksendamisest, peavalust, kõhuvalust, kõhulahtisusest ja peavalust. Samuti on üksikjuhtudel kirjeldatud apaatiat, depressiooni ja segasust. Omeprasooli üleannustamisega seoses kirjeldatud sümptomid on olnud mööduvad ja tõsistest tagajärgedest ei ole teatatud. Eliminatsiooni kiirus oli suuremate annuste puhul muutumatu (esimese järgu kineetika). Ravi on vajaduse korral sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid
ATC-kood: A02BC01

Toimemehhanism

Kahe enantiomeeri ratseemiline segu omeprasool vähendab maohappe sekretsiooni väga spetsiifilise toimemehhanismi kaudu. Ta on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor, mis toimib kiiresti ja hoiab kontrolli all maohappe sekretsiooni pöörduva inhibeerimise kaudu annustamisel üks kord päevas. Omeprasool on nõrk alus. Ta kontsentreeritakse ja konverteeritakse aktiivseks vormiks parietaalraku intratsellulaarsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus see inhibeerib ensüümi H^+/K^+ -ATPaas-happepumpa. Toime maohappe tekkimise viimasele etapile on annusest sõltuv ja pakub äärmiselt tõhusat basaalse happesekretsiooni ja stimuleeritud happesekretsiooni inhibeerimist, sõltumata stiimulist.

Farmakodünaamilised toimed

Kõiki täheldatud farmakodünaamilisi toimeid saab seletada omeprasooli toimega happe sekretsioonile.

Mõju maohappe sekretsioonile

Omeprasooli suukaudne annustamine üks kord päevas toob kaasa kiire ja efektiivse päevase ning öise maohappe sekretsiooni inhibeerimise, maksimaalne toime saavutatakse nelja ravipäeva jooksul. Omeprasooli annusega 20 mg saavutatakse kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel vähemalt 80%-line maohappesuse vähenemine 24 tunniks. 24 tundi pärast annustamist väheneb maksimaalne happesekretsioon pärast stimuleerimist pentagastriniga keskmiselt ligikaudu 70%. 20 mg omeprasooli suukaudne manustamine säilitab kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel maosisest pH-d ≥ 3 keskmiselt 17 tunni jooksul 24-tunnisest perioodist.

Vähenenud happesekretsiooni ja maosisese happesuse tulemusena vähendab/normaliseerib omeprasool gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel annusest sõltuvalt söögitoru kokkupuudet happega. Happesekretsiooni pärssimine on seotud omeprasooli plasmakontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindalaga (AUC), kuid mitte tegeliku plasmakontsentratsiooniga ajahetkel.

Ravi ajal omeprasooliga ei ole täheldatud tahhüülaksiat.

Toime H. pylori'le

H. pylori on seotud peptilise haavandtõvega, sealhulgas kaksteistsõrmiku ja mao haavandtõvega. *H. pylori* on gastriidi tekkimise peamine tegur. *H. pylori* koos maohappesega on peptilise haavandtõve tekkimise peamised tegurid. *H. pylori* on atroofilise gastriidi tekkimise põhjustaja, mis on seotud maovähi tekkimise suurenenud riskiga.

H. pylori infektsiooni likvideerimine omeprasooli ja antimikroobsete ravimitega on seotud peptiliste haavandite suurema paranemissageduse ning pikaajalise remissiooniga.

Kaksikravimeetodite testimisel on leitud, et need on kolmikravimeetoditest vähem tõhusad. Neid võib siiski kaaluda juhtudel, kui teadaolev ülitundlikkus välistab kõigi kolmikombinatsioonide kasutamise.

Muud happe inhibeerimisega seotud toimed

Pikaajalisel ravil on mõnevõrra suurenenud sagedusega teatatud mao glandulaarsetest tsüstidest. Need muutused on väljendunud happesekretsiooni inhibeerimise füsioloogiliseks tulemuseks, tsüstid on healoomulised ja tõenäoliselt pöörduvad.

Mao happesuse vähenemine mis tahes põhjusel, sh prootonpumba inhibiitorite tõttu, suurendab bakterite hulka maos võrreldes normaalselt seedetraktis olevate bakterite hulga. Ravi mao happesust vähendavate ravimitega võib vähesel määral suurendada riski haigestuda seedetrakti infektsioonidesse, mida põhjustavad *Salmonella* ja *Campylobacter*.

Lapsed

Mittekontrollitud uuringus raske reflüksösofagiidiga lastel (vanuses 1...16 aastat) parandas omeprasool annustes 0,7...1,4 mg/kg ösofagiidi taset 90%-l juhtudest ja vähendas oluliselt refluksi sümptomeid. Ühekordse pimemetodiga uuringus raviti kliiniliselt diagnoositud gastroösofageaalse reflukshaigusega lapsi vanuses 0...24 kuud omeprasooli annustega 0,5, 1,0 või 1,5 mg/kg. Oksendamise/regurgitatsiooni episoodide sagedus vähenes 50% võrra pärast 8-nädalast ravi sõltumata annusest.

H. pylori infektsiooni likvideerimine lastel

Randomiseeritud topeltpime kliiniline uuring (Heliot' uuring) leidis, 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* infektsiooni likvideerimise tase: 74,2% (23/31 patsiendist) kombinatsiooniga omeprasool + amoksitsilliin + klaritromütsiin versus 9,4% (3/32 patsiendist) kombinatsiooniga amoksitsilliin + klaritromütsiin. Siiski puudusid tõendid kliinilise kasu kohta seoses düspeptiliste sümptomitega. See uuring ei toeta mingit teavet kasutamise kohta alla 4-aastastel lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Omeprasool on happetundlik, seetõttu manustatakse seda suu kaudu enterokattega gastroresistentsete graanulitena kapslites. Omeprasooli imendumine on kiire, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 1...2 tundi 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%. Pärast korduvat manustamist üks kord päevas suureneb biosaadavus ligikaudu 60%-ni.

Jaotumine

Näiv jaotusruumala tervetel isikutel on ligikaudu 0,3 l/kg kehakaalu kohta. 97% omeprasoolist on seotud valkudega.

Metabolism

Omeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 (CYP) poolt. 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. Omeprasooli suure afiinsuse tõttu CYP2C19 suhtes esineb võistleva inhibeerimise ja metaboolsete ravimite koostoimete potentsiaal muude CYP2C19 substraatidega. Väikese afiinsuse tõttu CYP3A4 suhtes puudub omeprasoolil võime inhibeerida muude CYP3A4 substraatide metabolismi. Lisaks puudub omeprasoolil inhibeeriv toime peamistele CYP ensüümidele. Ligikaudu 3%-l valge ja ligikaudu 15...20%-l kollase 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 päevas oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine AUC 5...10 korda kõrgem kui neil, kellel oli olemas funktsionaalne CYP2C19 ensüüm (kiired metaboliseerijad). Keskmised plasmakontsentratsioonid olid samuti 3...5 korda kõrgemad. Neil leidudel puudub mõju omeprasooli annustamisele.

Eritumine

Omeprasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on tavaliselt alla ühe tunni nii pärast ühekordset kui ka korduvat suukaudset annustamist üks kord päevas. Omeprasool elimineeritakse täielikult plasmast annuste vahel akumuleerumistendentsita manustamise korral üks kord päevas. Ligikaudu 80% suukaudsest omeprasooli annusest eritatakse metaboliitidena uriinis, ülejäänud roojaga, peamiselt sapisekretsiooni kaudu.

Omeprasooli AUC suureneb korduval manustamisel. See sõltub annusest ja põhjustab pärast korduvat manustamist mittelineaarse annuse-AUC suhte. Selle ajast ja annusest sõltuvuse põhjuseks on esimese passaaži 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

Maksafunktsiooni häire

Omeprasooli metabolism maksafunktsiooni häirega patsientidel on häiritud. See põhjustab AUC suurenemise. Omeprasool ei ole annustamisel üks kord päevas näidanud mingit akumulatsioonitendentsi.

Neerufunktsiooni häire

Omeprasooli farmakokineetika, sealhulgas süsteemne biosaadavus ja eliminatsiooni kiirus, on vähenenud neerutalitlusega patsientidel muutumatud.

Lapsed

Ravi ajal soovitatavate annustega saadi lastel alates 1. eluaastast täiskasvanutega võrreldavad plasmakontsentratsioonid. Lastel vanuses alla 6 kuu on omeprasooli kliirens madal, sest omeprasooli metaboliseerimise võime on väike.

Eakad

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kogu elutsükli kestnud omeprasoolravi saavate rottide uuringutes 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 antagonistidega, prootonpumba inhibiitoritega ja pärast osalist fundektomiat. Seega ei ole neid muutusi põhjustanud ühegi üksiku toimeaine otsene toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

<i>Gastroresistentsed mikropelletid</i>
Suhkrugraanulid, (sahharoos+maisitärklis), povidoon (K-30), naatriumlaaurüülsulfaat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A) trinaatriumfosfaat, hüpromelloos, trietüültsitrat, metakrüülhappe etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), naatriumhüdroksiid, Titaandioksiid E171 Talk
<i>Kapslikeha</i>
Želatiin Titaandioksiid E171 Punane raudoksiid E172 Kollane raudoksiid E172 Eritrosiin (E127), Kinoliinkollane (E104)
<i>Kapslikaas</i>
Želatiin Titaandioksiid E171 Indigotiin Kollane raudoksiid E172

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kapslid on saadaval alumiinium/alumiinium blisterpakendites või keeratavate korkidega kõrgtihedusega polüetüleenpudelites (HDPE pudelid). Polüpropüleenist korgid on varustatud kuivatusaine kapsliga, et kaitsta valmis ravimit niiskuse eest. Kuivatusaine kapsli põhjal on sinise või punase värviga trükitud hoiatus, mis keelab kuivatusainet süüa.

Pakendis on 14 või 28 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mepha Lda.
Lagoas Park
2740-298 Porto Salvo,
PORTUGAL

8. MÜÜGILOA NUMBERID

433504

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

6.02.2004/27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014