

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OmeFlux, 10 mg gastroresistentsed kõvakapslid

OmeFlux, 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 10 mg või 20 mg omeprasooli.

INN. *Omeprazolium*

Teadaolevat toimet omavad abiained: Sahharoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

10 mg: läbipaistmatu kollane kapsel.

20 mg: läbipaistmatu kollane kapsel.

Kapsel sisaldab valkjaid (elevantiluu värvi) kuni kreemikas-valgeid sfäärilisi mikrograanuleid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Retseptiravim (10 mg ning 20 mg):

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 mao-söögitoru tagasivoolumisümptomite sümptomaatiline ravi.

Lapsed vanuses üle 4 aasta ja noorukid

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

Käsimüügiravim (10 mg pakendis 7, 14, 15, 28, 30 tabletti):

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Kaksteistsõrmikuhaavandite ravi

Ägeda kaksteistsõrmikuhaavandi korral soovitatav annus on 20 mg OmeFlux'i üks kord ööpäevas. Enamusel patsientidest paranemine toimub enamasti kahe nädala jooksul. Patsientidel, kes esmase ravikuuri jooksul ei ole paranenud täielikult, toimub paranemine tavaliselt järgmise kahe nädalase ravikuuri jooksul. Ravile halvasti alluva kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel on soovitatav kasutada OmeFlux'i annust 40 mg üks kord ööpäevas ning paranemine toimub tavaliselt nelja nädala jooksul.

Kaksteistsõrmikuhaavandite retsidiivide vältimine

Kaksteistsõrmikuhaavandi retsidiivide vältimiseks *H. pylori* negatiivsetel patsientidel või kui *H. pylori* eradikatsioon ei ole võimalik, on soovitatav annus 20 mg OmeFlux'i üks kord ööpäevas. Mõnedel patsientidel piisab päevaannusest 10 mg OmeFlux'i. Ravile allumatuse korral võib annust tõsta kuni 40 mg-ni.

Maohaavandite ravi

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

Maohaavandite retsidiivide vältimine

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

H. pylori eradikatsioon peptiliste haavanditega patsientidel

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

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

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

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi

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

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

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

Refluksösofagiidi ravi

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

Raske ösofagiidiga patsientidel on soovitatav annus OmeFlux 40 mg üks kord ööpäevas ning paranemine toimub tavaliselt kaheksa nädala jooksul.

Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaline ravi

Paranenud refluksösofagiidi säilitusraviks on soovitatav annus OmeFlux 10 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib OmeFlux'i annust suurendada 20 kuni 40 mg-ni üks kord ööpäevas.

Gastroösofageaalse refluksiga seotud sümptomaatiline ravi

Soovitatav annus on OmeFlux 20 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul. Patsientidel võib küllaldane ravivastus tekkida juba OmeFlux 10 mg annusele ja seetõttu võib mõelda annuse individuaalsele kohandamisele. Vajalik võib olla ravimi võtmine 2...3 päeva, enne kui sümptomid leevenevad. Enamikul patsientidest saavutatakse täielik kõrvetiste leevenemine 7 päeva jooksul. Pärast sümptomite täielikku leevenemist tuleb ravi lõpetada. Kui nelja nädala jooksul ei ole OmeFlux 20 mg annuse juures sümptomeid kontrolli alla saadud, tuleb teostada täiendavad uuringud.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi

Zollingeri-Ellisoni sündroomi korral tuleb annus kohandada individuaalselt ja ravi jätkata seni, kui see on kliiniliselt näidustatud. Soovitatav algannus on OmeFlux 60 mg üks kord ööpäevas. Kõigil rasketel juhtudel ja ebapiisava ravivastuse korral teiste ravivõtetega on saavutatud küllaldane kontroll ja enam kui 90%-l patsientidest on säilitusannuseks 20 mg...120 mg ööpäevas. Kui ööpäevane annus ületab 80 mg OmeFlux'i, tuleb see jagada kaheks üksikannuseks.

Lapsed

Lapsed vanuses üle 1 aasta ja kehakaaluga vähemalt 10 kg

Refluksösofagiidi ravi

Gastroösofageaalse refluksiga seotud kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasivoolumisümptomite sümptomaatiline ravi

Annustamissoovitused on järgmised:

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

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

Gastroösofageaalse refluksiga seotud kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasivoolumisümptomite sümptomaatiline ravi: Ravi kestus on 2...4 nädalat. Kui kahe kuni nelja nädala jooksul ei ole sümptomeid kontrolli alla saadud, tuleb patsiendile teostada täiendavad uuringud.

Lapsed vanuses üle 4 aasta

H. pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Sobiva kombinatsioonravi valikul tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest juhistest bakteriaalse resistentsuse, ravi kestuse (tavaliselt 7, kuid vahel ka kuni 14 päeva) ja antibakteriaalsete ravimite asjakohase kasutamise kohta.

Ravi peab juhtima spetsialist.

Annustamissoovitused on järgmised:

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

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni häire

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

Maksafunktsiooni häire

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

Eakad (>65-aastased)

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

Manustamisviis

Kapsel tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie vedelikuga. Kapsleid võib võtta enne toidukordi (nt hommiku- või lõunasööki) või paastumist. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

Patsiendid, kes ei suuda kapsleid neelata või kellel on raskusi kapslite neelamisega

Kapslid võib avada ning kapsli sisu võib lahustada supilusikatäies puuviljamahlas. Segatud lahus tuleb manustada koheselt.

4.3 Vastunäidustused

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Sarnaselt teiste maohapet blokeerivate ravimitega võib omeprasool vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdrria tõttu. Seda võimalust tuleb pikaajalisel ravil

arvestada patsientide puhul, kellel organismi varud on vähenenud või kellel on B₁₂-vitamiini imendumishäire riskitegurid.

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

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

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

Retseptiravim (10 mg ning 20 mg):

Rasket hüpomagneseemiat on täheldatud patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega, nagu omeprasool, vähemalt kolm kuud, ja enamikul juhtudel aasta. Hüpomagneseemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, peeringlus ja vatsakeste arütmia, võivad esineda, kuid nad võivad esineda salakavalalt ja jääda tähelepanuta. Enamusel mõjutatud patsientidest on hüpomagneseemia paranenud pärast magneesiumi asendamist ja ravi lõpetamist prootonpumba inhibiitoritega.

Patsientide puhul, kes peavad olema pikaajalisel ravil või kes võtavad prootonpumba inhibiitoreid koos digoksiiniga või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nt diureetikumid), peaksid tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumi taseme mõõtmist enne ravi prootonpumba inhibiitoritega ja perioodiliselt ka ravi ajal.

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui kasutada suurtes annustes pika perioodi jooksul (> 1 aasta), võivad suurendada puusaluu, randmeluuja lülisamba murdude tekkeriski, peamiselt eakatel või teiste riskitegurite olemasolul. Uuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist luumurdude riski 10...40%. Osa nendest murdudest võivad olla tingitud teistest riskiteguritest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja patsiendid peaksid tarbima piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

Ravim sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäirega või sahharoos-isomaltaasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Retseptiravim (10 mg ning 20 mg):

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

Patsiendid peavad arstiga nõu pidama:

- 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 uute või äsja muutunud sümptomitega.

Patsiendid ei tohi võtta omeprasooli ennetava ravimina.

Lapsed

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

Toime labortestidele

Tõusnud CgA tase võib segada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle toime vältimiseks tuleb omeprasoolravi ajutiselt katkestada viis päeva enne CgA mõõtmist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Omeprasooli toime teiste toimeainete farmakokineetikale

Toimeained, millel on pH-st sõltuv imendumine

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

Nelfinaviir, atasanaviir

Nelfinaviiri ja atasanaviiri plasmatasemed vähenevad koosmanustamisel omeprasooliga.

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

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

Digoksiin

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

Klopidogreel

Ristuva disainiga kliinilises uuringus manustati viie päeva jooksul klopidogreeli (300 mg algannusena, millele järgnes 75 mg ööpäevas) üksi ja koos omeprasooliga (80 mg samaaegselt klopidogreeliga). Klopidogreeli ja omeprasooli koosmanustamisel klopidogreeli aktiivse metaboliidi plasmataase langes 46% (1. päeval) ja 42% (5. päeval). Klopidogreeli ja omeprasooli samaaegsel manustamisel vähenes keskmine trombotsüütide agregatsiooni pärssimine (IPA) 47% (24. tunnil) ja 30% (5. päeval). Teises uuringus ilmses, et klopidogreeli ja omeprasooli manustamine erinevatel kellaaegadel ei välistanud nende koostoimet, mis tekib tõenäoliselt omeprasooli pärssiva toime tõttu CYP2C19-le. Vaatlus- ja kliinilistest uuringutest on saadud vastuolulisi andmeid selle farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime tähendusest olulisematele südame-veresoonkonna tüsistustele.

Teised toimeained

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

CYP2C19 kaudu metaboliseeritavad toimeained

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

Tsilostasool

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

Fenütoiin

Fenütoiini plasmakontsentratsiooni on soovitatav jälgida omeprasoolravi esimese kahe nädala jooksul ning kui fenütoiini annust kohandatakse, tuleb ravi jälgida ja annust kohandada kuni omeprasoolravi lõpuni.

Teadmata mehhanism

Sakvinaaviir

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

Takroliimus

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

Metotreksaat

Mõnedel patsientidel on teatatud metotreksaadi taseme tõusust, kui metotreksaati on kasutatud samaaegselt prootonpumba inhibiitoritega. Suures annuses metotreksaadi manustamisel võib osutada vajalikuks kaaluda omeprasool- ravi ajutist katkestamist.

Teiste toimeainete toimed omeprasooli farmakokineetikale

CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibiitorid

Kuna omeprasool metaboliseerub CYP2C19 ja CYP3A4 abil, võivad CYP2C19 või CYP3A4 teadaolevad inhibiitorid (nt klaritromütsiin, vorikonasool) omeprasooli ainevahetust aeglustades põhjustada omeprasooli kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Samaaegne ravi vorikonasooliga põhjustas omeprasooli ekspositsiooni suurenemise enam kui kahekordseks. Kuna omeprasool on suurtes annustes üldiselt hästi talutav, ei ole omeprasooli annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Siiski, raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ning kui näidustatud on pikaajaline ravi, võiks annuse kohandamist kaaluda.

CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerijad

Teadaolevalt CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemat teadaolevalt indutseerivad toimeained (nagu rifampitsiin ja liht-naistepuna) võivad omeprasooli ainevahetust kiirendades omeprasooli kontsentratsiooni seerumis langetada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

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

Omeprasooliga tehtud kliinilistes uuringutes ning ravimi turuletulekujärgsel perioodil on täheldatud või ravimiga tõenäoliselt seotuks peetud järgnevalt loetletud kõrvaltoimeid. Ükski kõrvaltoimetest ei ole teadaolevalt annusest sõltuv. Allpool toodud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile (SOC). Sageduskategooriad on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass/sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia
Väga harv	Agranulotsütoos, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Harv:	Ülitundlikkusreaktsioonid nt palavik, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Harv:	Hüponatreemia
Teadmata:	Hüpomagneseemia (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt:	Unetus
Harv:	Agiteeritus, segasusseisund, depressioon
Väga harv:	Agressiivsus, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Pearinglus, paresteesia, unisus
Harv:	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	
Harv:	Nägemise hägustumine
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
Teadmata	Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv:	Hepatiit ilma või koos ikterusega
Väga harv:	Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
Harv:	Juuste väljalangemine, valgusülitundlikkus
<u>Väga harv:</u>	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Puusaluu, randmeluu või lülisamba murrud (vt lõik 4.4)
Harv:	Artralgia, müalgia
Väga harv:	Lihasnõrkus

Neerude ja kuseteede häired	
Harv:	Interstitsiaalne nefriit; mõnel patsiendil on teatatud kaasvalt neerupuudulikkusest
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-l lapsel vanuses 0...16 aastat, kellel esines maomahla happesusega seotud haigus. Limiteeritud pikaajsed ohutusandmed on olemas 46 lapse kohta, kellel esines raske erosiivne ösofagiit, kes said kliinilise uuringu ajal säilitusravi omeprasooliga kuni 749 päeva. Kõrvaltoimete profiil oli üldiselt sama kui täiskasvanutel nii lühi- kui pikaajse ravi korral. Omeprasoolravi toime kohta puberteedile ja kasvule puuduvad pikaajsed andmed.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: prootonpumba inhibiitorid.
ATC-kood: A02BC01.

Toimemehhanism

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

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

Farmakodünaamilised toimed

Kõik täheldatud farmakodünaamilised toimed on seletatavad omeprasooli toimega maohappe sekretsioonile.

Toime maohappe sekretsioonile

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

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

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

Omeprasoolravi ajal ei ole täheldatud tahhüülaksiat.

Toime H. pylorile

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

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

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

Teised happe pärssimisega seotud toimed

Pikaajalise ravi korral on täheldatud mao näärmetüüside tekke mõningast sagenemist. Need muutused on happe sekretsiooni pärssimise füsioloogiline tagajärg, olles healoomulised ja pöörduvad.

Prootonpumba inhibiitorite või muude hapet pärssivate ainete manustamisel tekkiv mao alahappesus põhjustab seedetraktis normaalselt leiduvate bakterite hulga suurenemist. Hapet vähendavate ravimite kasutamise tulemusena võib kergelt suureneda tekkerisk seedetrakti infektsioonide tekkeks, nt *Salmonella*, *Campylobacter*.

Lapsed

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

Helicobacter pylori eradikatsioon lastel

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

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

Patsientide eripopulatsioonid

Maksafunktsiooni häire

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

Neerufunktsiooni häire

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

Eakad

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

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Suhkrusfäärid (sahharoos, maisitärklis, vesi)
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1) dispersioon
Hüpromelloos
Talk
Mannitool
Makrogool 6000
Titaandioksiid (E171)
Polüsorbaat 80
Veevaba dinaatriumfosfaat
Naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest

Želatiin
Vesi
Titaandioksiid (E171)
Kinoliinkollane (E104)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

Kapslite purk: 3 aastat.
Blisterpakend (10 mg): 18 kuud.
Blisterpakend (20 mg): 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kapslite purk: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
Blisterpakend: Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA-ALU-PVC/ALU blister:

10 mg (käsimüügiravimi pakend): 7, 14, 15, 28 ja 30 kapslit.
10 mg (retseptiravimi pakend): 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 ja 500 kapslit.
20 mg (retseptiravimi pakend): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 ja 500 kapslit.

HDPE purk PP korgiga (sisaldab silikageeli kuivatusainena):
10 mg (käsimüügiravimi pakend): 7, 14, 28 ja 30 kapslit.
10 mg (retseptiravimi pakend): 56, 60, 90, 100 ja 500 kapslit.
20 mg (retseptiravimi pakend): 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100 ja 500 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 667310
20 mg: 667410

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013