

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ultop 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 20 mg omeprasooli.

INN. *Omeprazolium*

Teadaolevat toimet omav abiaine: sahharoos (105,8 mg/kapslis).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel.

Kapslid on kahevärvilised, üks kapslipool on heleroosa ja teine pruunikasroosa. Kapslid sisaldavad valgeid kuni õrnkollase või õrnroosa värvusega pelleteid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Retseptiravim (20 mg, 28 tk pakendis):

#### Täiskasvanud

- Kaksteistsõrmikuhaavandite ravi ja retsidiivide vältimine.
- Maohaavandite ravi.
- Maohaavandite 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 10kg*

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

*Lapsed vanuses üle 4 aasta ja noorukid*

*Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi koos antibiootikumidega.

Käsimüügiravim (20 mg, 7 või 14 tk pakendis)

Gastroösofageaalse reflukshaiguse vaevuste (kõrvetised ja mao-söögitoru tagasivoolusümptomid) ravi täiskasvanutel.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Retseptiravim (20 mg, 28 tk pakendis)

#### Annustamine täiskasvanutele

##### *Kaksteistsõrmikuhaavandite ravi*

Ägeda kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel on omeprasooli soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine kahe nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole täielikult paranenud pärast esmast ravikuuri, paranevad tavaliselt järgneva kahe nädalase raviperioodi jooksul.

Halvasti ravile alluva kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel soovitatakse kasutada omeprasooli annust 40 mg üks kord ööpäevas ja paranemine saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul.

##### *Kaksteistsõrmikuhaavandite retsidiivide vältimine*

Kaksteistsõrmikuhaavandi retsidiivi vältimiseks *H. pylori* negatiivsetel patsientidel või kui *H. pylori* eradikatsioon ei ole võimalik on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Mõnedel patsientidel võib olla piisav 10 mg ööpäevane annus. Ravi ebaõnnestumise korral võib annust suurendada kuni 40 milligrammini.

##### *Maohaavandite ravi*

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

##### *Maohaavandite retsidiivide vältimine*

Ravile halvasti alluva maohaavandi retsidiivi vältimiseks on omeprasooli soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada kuni 40 milligrammini üks kord ööpäevas.

##### *H. pylori eradikatsioon peptiliste haavanditega patsientidel*

*H. pylori* eradikatsiooniks peab antibiootikumide valikul arvestama iga patsiendi ravimitaluvust. Ravi määramisel peab lähtuma kohalikest kehtivatest ravijuhistest.

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

Kui patsient jääb *H. Pylori* positiivseks, võib iga ravirežiimi puhul ravikuuri korrata.

##### *MSPVA-de kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi*

MSPVA- de kasutamisest tingitud mao- ja kasteistsõrmikuhaavandite raviks on omeprasooli soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidel toimub paranemine nelja nädala jooksul. Patsiendid, kes ei ole täielikult paranenud pärast esmast ravikuuri, paranevad tavaliselt järgneva neljanädalase raviperioodi jooksul.

##### *MSPVA-de kasutamisest tingitud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimine riskiga patsientidel*

MSPVA-de kasutamisest tingitud mao- ja kasteistsõrmikuhaavandite vältimiseks riskirühma patsientidel (vanus > 60, anamneesis mao- ja kaksteistsõrmikuhaavand, varasemas anamneesis seedetrakti ülaosa veritsus) on omeprasooli soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas.

### *Refluksösofagiidi ravi*

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

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

### *Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaline ravi*

Paranenud refluksösofagiidiga patsientide pikaajaliseks raviks on omeprasooli soovitatav annus 10 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib omeprasooli annust suurendada kuni 20-40 milligrammini üks kord ööpäevas.

### *Gastroösofageaalse refluksahaiguse sümptomaatiline ravi*

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

Kui kontrolli sümptomite üle ei saavutata pärast neljanädalast ravi omeprasooliga annuses 20 mg ööpäevas, tuleb mõelda täiendavatele uuringud.

### *Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi*

Zollingeri-Ellisoni sündroomiga patsientidel tuleb annust kohandada individuaalselt ja ravi jätkata kuni

see on kliiniliselt näidustatud. Soovitav algannus on 60 mg omeprasooli ööpäevas. Kõik patsiendid, kellel esines raske haigus ja ebapiisav ravivastus muudele ravimitele, saavutasid küllaldase kontrolli ja enam kui 90% patsientidest jäi omeprasooli säilitusannuseks 20-120 mg ööpäevas. Kui vajalik annus ületab 80 mg omeprasooli ööpäevas, tuleb annus jagada kaheks üksikannuseks.

### Käsimüügiravim (20 mg, 7 või 14 tk pakendis):

*Gastroösofageaalse refluksahaiguse vaevuste (kõrvetised ja mao-söögitoru tagasivoolusümptomid) ravi täiskasvanutel.*

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

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

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

### Annustamine lastele

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

##### *Refluksösofagiidi ravi*

*Gastroösofageaalse refluksahaigusega seotud kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasivoolusümptomite sümptomaatiline ravi*

Annustamissoovitused on järgmised:

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

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

*Gastroösofageaalse refluksahaigusega seotud kõrvetiste ja mao-söögitoru tagasivoolusümptomite sümptomaatiline ravi: Ravi kestus on 2-4 nädalat. Kui 2-4 nädala jooksul ei ole saavutatud sümptomite üle kontrolli, tuleb patsiendile teha täiendavaid uuringud.*

#### Lapsed ja noorukid vanuses üle 4 aasta

### *H. pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Sobiva kombinatsioonravi valikul tuleb lähtuda kohalikest kehtivatest juhistest bakteriaalse resistentsuse, ravi kestuse (tavaliselt 7 päeva, aga mõnikord kuni 14 päeva) ning antibakteriaalsete ravimite asjakohase kasutamise kohta.

Ravi peab korraldama spetsialist.

Annustamissoovitused on järgmised.

Kehakaal	Annustamine
15-30 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: omeprasooli 10 mg, amoksiitsilliini 25 mg/kg kehakaalu kohta ja klaritromütsiini 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatakse koos kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.
31-40 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: omeprasooli 20 mg, amoksiitsilliini 750 mg ja klaritromütsiini 7,5 mg/kg kehakaalu kohta manustatakse koos kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.
> 40 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: omeprasooli 20 mg, amoksiitsilliini 1 g ja klaritromütsiini 500 mg manustatakse koos kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerufunktsiooni häire*

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

#### *Maksafunktsiooni häire*

Maksafunktsiooni häirega patsientidele võib annus 10-20 mg ööpäevas olla piisav (vt lõik 5.2).

#### *Eakad (> 65 aastased)*

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

### Manustamisviis

Ultop'i kapsleid soovitatakse võtta hommikuti, eelistatavalt tühja kõhuga. Kapslid neelata tervelt alla koos poole klaasitäie veega. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

#### *Neelamisraskustega patsiendid ja lapsed, kes suudavad juua ja neelata pooltahket toitu*

Patsiendid võivad kapsli avada ja selle sisu neelata alla koos poole klaasitäie veega või segades selle eelnevalt kergelt happelise vedelikus, nt puuviljamahlas või õunapürees või gaseerimata vees. Patsientidele tuleb öelda, et lahus tuleb sisse võtta kohe (või kuni 30 minuti jooksul) pärast valmistamist ja seda tuleb alati segada vahetult enne joomist ning loputada alla poole klaasitäie veega. Mitte kasutada piima või gaseeritud vett.

Alternatiivse variandina võivad patsiendid kapslit imeda ja graanulid neelata alla poole klaasitäie veega. Enterokattega graanuleid ei tohi närida.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ükskõik milliste hoiatavate sümptomite ilmnemisel (nt kehakaalu tahtmatu oluline langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse või veriroe) ning kui esineb maohaavand või selle kahtlusel, tuleb välistada pahaloomulise kasvaja võimalus, sest ravi võib leevendada nimetatud sümptomeid ja seetõttu põhjustada diagnoosi hilinemist.

Atasanaviiri samaaegne kasutamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri kombinatsiooni prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatuks, on soovitatav patsiendi tähelepanelik kliiniline jälgimine (nt viiruskoormus) samal ajal atasanaviiri annuse suurendamisega 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga; omeprasooli annust 20 mg ei tohi ületada.

Nagu kõik maohapet blokeerivad ravimid, võib ka omeprasool vähendada vitamiin B<sub>12</sub> (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdrria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalist ravi saavatel patsientidel, kellel organismi varud on vähenenud või kellel on vitamiin B<sub>12</sub> imendumishäire riskitegurid.

Omeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Ravi alustamisel või lõpetamisel omeprasooliga tuleb arvestada koostoimete võimalusega ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C19 kaudu. On täheldatud koostoimet klopidogreeli ja omeprasooli vahel (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähendus on ebaselge. Ettevaatusabinõuna ei soovitata omeprasooli ja klopidogreeli koos üheaegselt kasutada.

Patsientidel, kes on saanud ravi PPI-ga (nagu omeprasool) vähemalt kolm kuud ja enamikel juhtudel aasta, on täheldatud rasket hüpomagneseemiat.

Võivad tekkida hüpomagneseemia tõsised ilmingud nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, peapööritus ja ventrikulaarne arütmia, kuid nad võivad alata märkamatuult ja jääda tähelepanuta. Enamusel sellistel patsientidel hüpomagneseemia taandus pärast magneesiumivarude täiendamist ja PPIga ravi lõpetamist. Patsientidel, kes eeldatavasti jäävad pikaajalisele ravile või nendel kes võtavad PPI-id koos digoksiini või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nt diureetikumid), peaksid meditsiinitöötajad kaaluma magneesiumitaseme mõõtmist enne PPIga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal.

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui kasutatakse suurtes annustes ja pika aja jooksul (> 1 aasta), võivad vähesel määral suurendada puusaluu-, randmeluu- ja lülisambamurdude riski, peamiselt eakatel või teiste teadaolevate riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad luumurdude tekke koguriski suurendada 10-40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud muudest riskiteguritest. Patsientidel, kellel on osteoporoosi risk, peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhisele ja nad peaksid piisavalt saama D-vitamiini ja kaltsiumi.

#### Toime laboratoorsetele analüüsidele

Tõusnud CgA tase võib häirida neuroendoksiinsete kasvajate uuringuid. Selle mõju vältimiseks, tuleks ravi omeprasooliga ajutiselt katkestada, seda vähemalt viis päeva enne CgA määramist.

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

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

Sarnaselt teiste pikaajaliste ravikuuridega, peab patsiente regulaarselt jälgima, eriti kui raviperiood kestab üle 1 aasta.

Pikka aega kestnud korduvalt esinevate kõrvetiste või seedevaevustega patsiendid peavad regulaarselt oma arsti juures käima. Eriti oluline on see üle 55-aastaste patsientide puhul, kes seedevaevuste või kõrvetiste raviks peavad käsimüügiravimit võtma igapäevaselt.

Patsiente tuleb nõustada, et nad konsulteeriksid oma arstiga kui:

- kui neil on eelnevalt esinenud maohaavand või seedetrakti operatsioon;
- nad on 4 nädalat või enam pidevalt kasutanud seedimisvaevuste või kõrvetiste vastu sümptomaatilist ravi;
- neil on nahakollasus või raske maksahaigus;
- nad on üle 55-aastased uute või hiljuti muutunud sümptomitega.

Patsiendid ei tohi omeprasooli kasutada profülaktilisel eesmärgil.

#### *Spetsiaalne teave mõningate koostisainete suhtes*

Ultop sisaldab sahharoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltaasi puudulikkus, ei tohi seda ravimit kasutada.

## **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 atasanaviirisaldus plasmas väheneb manustamisel koos omeprasooliga.

Samaaegne omeprasooli manustamine koos nelfinaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Omeprasooli*

samaaegne manustamine (40 mg üks kord ööpäevas) vähendas nelfinaviiri keskmist ekspositsiooni ligikaudu 40% ja farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine ekspositsioon vähenes ligikaudu 75...90%. Selline 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 toimet atasanaviiri ekspositsioonile.

Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine koos 400 mg atasanaviiri või 100 mg

ritonaviiriga tervetele vabatahtlikele andis tulemuseks ligikaudu 30%-lise atasanaviiri ekspositsiooni vähenemise võrreldes 300 mg atasanaviiri või 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas.

#### *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 omeprasooli suurte annuste manustamisel eakatele patsientidele. Sellisel juhul tuleb kontrollida digoksiinisaldust veres.

#### *Klopidogreel*

Ristuva disainiga kliinilises uuringus manustati klopidogreeli (300 mg algannuses, millele järgnes 75 mg päevas) üksi 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 takistanud nende koostoimet, mille põhjuseks on tõenäoliselt omeprasooli inhibeeriv toime CYP2C19-le. Vaatlus- ja kliinilistest uuringutest pärinevad andmed selle farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime tähenduse kohta olulisemate kardiovaskulaarsete tüsistuste 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 CYP2C19 poolt metaboliseeritavate teiste 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*

Ristuva disainiga uuringus omeprasooli manustamine 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 jälgida ja vajadusel annust kohandada kuni omeprasoolravi lõpuni.

#### Teadmata mehhanism

#### *Sakvinaaviir*

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

#### *Takroliimus*

On teatatud, et samaaegne manustamine koos omeprasooliga suurendab takroliimuse sisaldust seerumis.

Takroliimuse kontsentratsioone ja neerufunktsiooni (kreatiniini kliirensit) tuleb tähelepanelikumalt jälgida ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.

#### *Metotreksaat*

Mõnedel juhtudel on teatatud metotreksaadi taseme tõusust, kui metotreksaati on kasutatud samaaegselt prootonpumba inhibiitoritega. Suures annuses metotreksaadi manustamisel võib osutada vajalikuks omeprasooli ravi ajutine katkestamine.

#### 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 omeprasoolisisalduse suurenemist seerumis aeglustades 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 maksafunktsiooni häirega 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 omeprasoolisisalduse vähenemist seerumis suurendades omeprasooli metabolismi kiirust.

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

Kolme prospektiivse epidemioloogilise uuringu tulemused (enam kui 1000 eksponeeritud lõpptulemust) ei näita omeprasooli kahjulikke 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

Omeprasool 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

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1,000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10,000$  kuni  $< 1/1,000$ )
- Väga harv ( $< 1/10,000$ )
- Teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

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 omeprasooliga tehtud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Ükski neist ei olnud annusega seotud. Alltoodud kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside alusel. Kõrvaltoimede esinemissagedused 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
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv:	leukopeenia, trombotsütopeenia
Väga harv:	agranulotsütoos, pantsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Harv:	ülitundlikkusreaktsioonid, st palavik, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Harv:	hüponatreemia
Teadmata sagedusega:	hüpomagneseemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Aeg-ajalt:	unetus
Harv:	erutus, segasus, depressioon
Väga harv:	agressiivsus, hallutsinatsioonid
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Sage:	peavalu
Aeg-ajalt:	pearinglus, paresteesia, unisus
Harv:	maitsetundlikkuse häired
<b>Silma kahjustused</b>	
Harv:	nägemise hägustumine
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	vertiigo
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Harv:	bronhospasm
<b>Seedetrakti häired</b>	
Sage:	kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/oksendamine
Harv:	suukuivus, stomatiit, seedetrakti kandidiaas,



	mikroskoopiline koliit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Aeg-ajalt:	maksaensüümide aktiivsuse tõus
Harv:	hepatiit koos ikterusega või ilma
Väga harv:	maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
Harv:	alopeetsia, fotosensitiivsus
Väga harv:	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Aeg-ajalt:	Puusaluu-, randmeluu või lülisambamurd
Harv:	artralgia, müalgia
Väga harv:	lihasnõrkus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Harv:	interstitsiaalne nefriit
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Väga harv:	günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Aeg-ajalt:	halb enesetunne, perifeerne turse
Harv:	suurenenud higistamine

#### Lapsed

Omeprasooli ohutust on hinnatud kokku 310 lapsel vanuses 0 kuni 16 aastat, kellel esines maomahla happesusega seotud haigus. Olemas on pikaajalise ohutuse piiratud andmed 46 lapse kohta, kes said säilitusravi omeprasooliga raske erosivse ösofagiidi tõttu kliinilise uuringu ajal kuni 749 päeva. Kõrvaltoimete profiil oli üldiselt sama kui täiskasvanuil nii lühi- kui ka pikaajalise ravi korral. Puuduvad andmed pikaajalise omeprasoolravi toime kohta puberteedile ja kasvule.

#### 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.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Andmed omeprasooli üleannustamise kohta 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. Kirjeldatud sümptomid on olnud mööduvad ja tõsistest tagajärgedest ei ole teatatud. Eliminatsiooni kiirus suuremate annuste puhul oli muutumatu (eeskätt kineetika). Ravi on vajadusel sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Kahe enantiomeeri ratsiooniline segu omeprasool vähendab maohappe sekretsiooni väga spetsiifilise

toimemehhanismi kaudu. Ta on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor, mis toimib kiiresti ja annustamisel üks kord päevas pöörduvalt maohappe sekretsiooni.

Omeprasool on nõrk alus. Ta kontsentreeritakse ja konverteeritakse aktiivseks vormiks parietaalrakkude intratsellulaarsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus see inhibeerib ensüümi H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaasi. Toime maohappe produktsiooni viimasele etapile on annusest sõltuv ja pakub äärmiselt tõhusat basaalse sekretsiooni ja stimuleeritud sekretsiooni inhibeerimist, sõltumata stiimulist.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kõiki täheldatud farmakodünaamilisi toimeid saab seletada omeprasooli toimega maohappe sekretsioonile.

#### *Toime maohappe sekretsioonile*

Omeprasooli suukaudne annustamine üks kord ööpäevas toob kaasa kiire ja efektiivse päevase ning öise maohappe sekretsiooni inhibeerimise, maksimaalne toime saavutatakse nelja ravipäeva jooksul. Omeprasooli annusega 20 mg säilitatakse kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel maohappesuse vähenemine vähemalt 80% ulatuses 24 tunni jooksul. Annustamisel 24 tunni pärast Pärast stimuleerimist pentagastriiniga väheneb maksimaalne happesekretsioon ligikaudu 70%.

20 mg omeprasooli suukaudse manustamise järgselt kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel säilib maosisene pH  $\geq 3$  keskmiselt 17 tunni jooksul 24-tunnisest perioodist.

Maohappe sekretsiooni ja maosisese happesuse vähendamise tulemusena vähendab/normaliseerib omeprasool annusest sõltuvalt söögitoru kokkupuudet maohappesega gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel Happe sekretsiooni pärssimine on seotud omeprasooli plasmakontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindalaga (AUC), kuid mitte tegeliku plasmakontsentratsiooniga antud ajahetkel.

Ravi ajal omeprasooliga ei ole täheldatud tahhüfülaksiat.

#### *Toime H. pylori'le*

*H. pylori* on seotud peptilise haavandtõvega, sealhulgas kaksteistsõrmiku- ja maohaavandtõvega. *H. pylori* on gastriidi peamine tekkepõhjus. *H. pylori* koos maohappesega on peptilise haavandtõve peamisteks tekkepõhjusteks. *H. pylori* on ka atroofilise gastriidi peamine tekkepõhjus, mis on seotud maovähi suurenenud tekkeriskiga.

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

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

#### *Muud happe inhibeerimisega seotud toimed*

Pikaajalise ravi korral on teatatud mõnevõrra suurema sagedusega mao glandulaarsetest tsüstidest. Need muutused on happe sekretsiooni inhibeerimise füsioloogiliseks tagajärjeks, tsüstid on healoomulised ja pöörduva iseloomuga.

Mao happesuse vähenemine mis tahes hapet pärssivate ainete, sh prootonpumba inhibiitorid, manustamisel suurendab seedetraktis normaalselt leiduvate bakterite hulka. Maohappesust vähendavate ravimite kasutamine võib vähesel määral suurendada riski haigestuda seedetrakti infektsioonidesse, mida põhjustavad *Salmonella* ja *Campylobacter*.

Mao happesuse vähenemise tõttu suureneb ka kromogranin A (CgA) sisaldus. Viis päeva pärast ravi katkestamist PPI-dega ei ole CgA-d mõjutav toime enam tuvastatav.

## Lapsed

Kontrollrühmata uuringus raske refluksösofagiidiga lastel (vanuses 1 kuni 16 aastat) omeprasool annuses 0,7-1,4 mg/kg muutis ösofagiidi raskusastet kergemaks 90%-l juhtudest ja vähendas oluliselt refluksi sümptomeid. Ühekordse Pimeuuringus raviti kliiniliselt diagnoositud gastroösofageaalse reflukshaigusega lapsi vanuses 0 kuni 24 kuud omeprasooli annusega vastavalt 0,5, 1,0 või 1,5 mg/kg. Oksendamise/regurgitatsiooni episoodide esinemissagedus vähenes 50% võrra pärast 8-nädalast ravikuuri sõltumata annusest.

## *H. pylori eradikatsioon lastel*

Randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus (Heliot 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 tase: 74,2% (23/31 patsiendist) kombinatsiooniga omeprasool + amoksitsilliin + klaritromütsiin *versus* 9,4% (3/32 patsiendist) kombinatsiooniga amoksitsilliin + klaritromütsiin. Siiski puudusid tõendid düspeptiliste sümptomite kliinilise leevenemise osas. See uuring ei anna 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 suukaudse ühekordse annuse süsteemne saadavus (biosaadavus) on ligikaudu 40%. Pärast korduvat manustamist üks kord ööpäevas suureneb biosaadavus ligikaudu 60%-ni.

### Jaotumine

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

### Metabolism

Omeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 (CYP) poolt. Suurem osa selle metabolismist sõltub polümorfelt ekspresseeritud CYP2C19-st, mis vastutab omeprasooli peamise metaboliidi hüdroksüomeprasooli tekkimise eest plasmas. Ülejäänud osa sõltub teisest spetsiifilisest isoensüümist CYP3A4, mis vastutab omeprasoolsulfooni tekkimise eest. Omeprasooli kõrge afiinsuse tõttu CYP2C19 suhtes on omeprasoolil olemas võistleva inhibeerimise ja metaboolsete ravimite koostoimete potentsiaal teiste CYP2C19 substraatidega. Madala afiinsuse tõttu CYP3A4 suhtes puudub omeprasoolil võime inhibeerida teiste CYP3A4 substraatide metabolismi. Lisaks puudub omeprasoolil inhibeeriv toime peamistele CYP ensüümidele.

Ligikaudu 3%-l kaukaaslastest ja ligikaudu 15-20%-l aasialastest puudub funktsionaalne ensüüm CYP2C19 ning neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Sellistel inimestel katalüüsib omeprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast korduvat 20 mg omeprasooli manustamist üks kord ööpäevas oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine AUC 5-10 korda kõrgem kui neil, kellel oli olemas funktsionaalne ensüüm CYP2C19 (kiired metaboliseerijad). Keskmised plasmakontsentratsioonid olid samuti 3-5 korda kõrgemad. Nendel 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 ööpäevas. Omeprasool elimineeritakse täielikult plasmast annuste vahel akumulatsioonitendentsita manustamise korral üks kord päevas. Ligikaudu 80%

omeprasooli suukaudsest annusest eritatakse metaboliitidena uriini kaudu, ülejäänu roojaga, peamiselt sapisekretsiooni kaudu.

Omeprasooli AUC suureneb korduval manustamisel. See tõus sõltub annusest ja tuleneb pärast korduvat manustamistilmnevast mittelineaarsest annuse ja AUC suhtest. Selline sõltuvus ajast ja annusest on põhjustatud metabolismi esmase passaaži ning süsteemse kliirensi langusest, 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 häired*

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel on omeprasooli metabolism häiritud. See põhjustab AUC suurenemise.

Omeprasool ei ole annustamisel üks kord päevas näidanud mingit akumulatsioonitendentsi.

#### *Neerufunktsiooni häired*

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel on omeprasooli farmakokineetika, sealhulgas süsteemne biosaadavus ja eliminatsiooni kiirus, muutumatu.

#### *Eakad*

Omeprasooli metabolism kiirus eakatel inimestel (75-79 aastastel) on mõnevõrra langenud.

#### *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 madal.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kogu elutsükli kestnud omeprasoolravi saavate rottidega uuringutes on täheldatud mao enterokromatiinsete (ECL) rakkude hüperplaasiat ja kartsinoide. Need muutused on tingitud happe pärssimisest põhjustatud püsivast hüpergastrineemiast. Sarnaseid leide on täheldatud pärast ravi H<sub>2</sub>-retseptori antagonistidega, prootonpumba inhibiitoritega ja pärast osalist fundektoomiat. Seega ei ole neid muutusi põhjustanud ühegi üksiku toimeaine otsene toime.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu:

Sahharoos  
Maisitärklis  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Magneesiumkarbonaat  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1) dispersioon 30  
Talk  
Makrogool 6000  
Titaandioksiid (E171)

#### Kapsli kest:

Titaandioksiid (E171)  
Raudoksiid (E172)

Želatiin

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

Plastpakendis: 3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Plastiksulguri ja niiskust imava aine pakikesega plastikust purk.

### Retseptiravim:

Purgis on 28 kapslit.

### Käsimüügiravim:

Purgis on 7 või 14 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**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

452404

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

01.10.2004/15.09.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014