ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Omeprazole Olainfarm 20 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 20 mg omeprazola (*omeprazolum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: saharoze.
Katra kapsula satur 102 līdz 116 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā cietā kapsula.

Necaurspīdīgas, dzeltenas 2. izmēra kapsulas, kas satur gandrīz baltas līdz krēmbaltas lodveida mikrogranulas (lodītes).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Omeprazole Olainfarm ir indicēts

Pieaugušajiem
- divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšanai;
- divpadsmitpirkstu zarnas čūlas atkārtotas rašanās profilaksei;
- kuņģa čūlas ārstēšanai;
- kuņģa čūlas atkārtotas rašanās profilaksei;
- *Helicobacter pylori (H. pylori)* izskaušanai peptiskās čūlas gadījumā kombinācijā ar atbilstošiem antibiotiskajiem līdzekļiem;
- ar nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanu saistītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšanai;
- ar NPL lietošanu saistītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas profilaksei pacientiem, kuriem ir palielināts risks;
- atviļņa ezofagīta ārstēšanai;
- ilgstošai aprūpei pacientiem ar izārstētu atviļņa ezofagītu;
- simptomātiskai gastroezofageālā atviļņa slimības ārstēšanai;
- Zolindžera-Elisona sindroma ārstēšanai.

Pediatriskā populācijā
Bērniem no 1 gada vecuma un ar ķermeņa masu ≥ 10 kg
- atviļņa ezofagīta ārstēšanai;
- grēmu un skābes atviļņa simptomātiskai terapija gastroezofageālā atviļņa slimības gadījumā.

Bērniem no 4 gadu vecuma un pusaudžiem
- *Helicobacter pylori* izraisītas divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšanai kombinācijā ar antibiotiskajiem līdzekļiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas pieaugušajiem

Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšana
Ieteicamā deva pacientiem ar aktīvu divpadsmitpirkstu zarnas čūlu ir 20 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā. Vairumam pacientu čūla sadzīst divu nedēļu laikā. Pacientiem, kuru čūla pēc sākotnējā terapijas kursa nav sadzijusi, sadzīšana parasti notiek nākamā divas nedēļas ilgā terapijas kursa laikā. Ja divpadsmitpirkstu zarnas čūla pret terapiju reaģē slikti, ieteicamā deva ir 40 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā, un čūlas sadzīšana parasti tiek panākta četru nedēļu laikā.

Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas recidīvu profilakse
Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas recidīva profilaksei pacientiem, kuriem nav pierādīta *H. pylori* infekcija, kā arī tad, ja *H. pylori* izskaušana nav iespējama, ieteicamā deva ir Omeprazole 20 mg Olainfarm vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem pietiek ar 10 mg dienas devu (šajā gadījumā jālieto citas mazāka stipruma omeprazolu saturošas zāles). Ja terapija nav bijusi veiksmīga, devu var palielināt līdz 40 mg.

Kuņģa čūlas ārstēšana
Ieteicamā deva ir 20 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā. Vairumam pacientu čūla sadzīst četru nedēļu laikā. Ja čūla pēc sākotnējā terapijas kursa nav pilnīgi sadzijusi, sadzīšana parasti notiek nākamā četras nedēļas ilgā terapijas kursa laikā. Ja kuņģa čūla pret terapiju reaģē slikti, ieteicamā deva ir 40 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā, un čūlas sadzīšana parasti tiek panākta astoņu nedēļu laikā.

Kuņģa čūlas recidīvu profilakse
Recidīvu profilaksei ieteicamā deva pacientiem ar pret terapiju slikti reaģējošu kuņģa čūlu ir 20 mg Omeprazole Olainfarm dienā. Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz 40 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā.

H. pylori izskaušana peptiskās čūlas gadījumā
Izvēloties antibiotiskos līdzekļus *H. pylori* izskaušanai, jāņem vērā katra pacienta zāļu panesamība un terapija jāveic atbilstoši nacionālajai, reģionālajai un vietējai baktēriju rezistences izplatībai un terapijas vadlīnijām.

- 20 mg Omeprazole Olainfarm + 500 mg klaritromicīna + 1 000 mg amoksicilīna, visus līdzekļus lieto divas reizes dienā vienu nedēļu, vai
- 20 mg Omeprazole Olainfarm + 250 mg klaritromicīna (cita iespējamā deva ir 500 mg) + 400 mg (vai 500 mg) metronidazola (vai 500 mg tinidazola), visus līdzekļus lietojot divas reizes dienā vienu nedēļu, vai
- 40 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā kopā ar 500 mg amoksicilīna un 400 mg (vai 500 mg) metronidazola (vai 500 mg tinidazola), abus līdzekļus lietojot trīs reizes dienā, vienu nedēļu .

Tad, ja pacientam vēl arvien ir *H. pylori* infekcija, visu terapijas shēmu gadījumā terapijas kursu var atkārtot.

Ar NPL lietošanu saistītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšana
Ar NPL lietošanu saistītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšanai ieteicamā deva ir 20 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā. Vairumam pacientu čūla sadzīst četru nedēļu laikā. Ja čūla pēc sākotnējā terapijas kursa nav pilnīgi sadzijusi, tā parasti sadzīst nākamā četras nedēļas ilga terapijas

kursa laikā.

Ar NPL lietošanu saistītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas profilakse riska grupas pacientiem
Ar NPL saistītas kuņģa čūlas vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlas profilaksei riska grupas pacientiem (vecums > 60 gadi, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla vai kuņģa un zarnu trakta sākumdaļas asiņošana anamnēzē) ieteicamā deva ir 20 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā.

Atviļņa ezofagīta ārstēšana
Ieteicamā deva ir 20 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā. Vairumam pacientu ezofagīts izzūd četru nedēļu laikā. Ja pēc sākotnējā terapijas kursa ezofagīts nav pilnīgi izzudis, tas parasti izzūd nākamā četras nedēļas ilgā terapijas kursa laikā.
Smaga ezofagīta gadījumā ieteicamā deva ir 40 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā, un tas parasti izzūd astoņu nedēļu laikā.

Ilgstoša terapija pacientiem, ar izārstētu atviļņa ezofagītu
Pacientiem ar izārstētu atviļņa ezofagītu ilgstošā terapijā ieteicamā deva ir 10 mg omeprazola vienu reizi dienā (šajā gadījumā jālieto citas mazāka stipruma omeprazolu saturošas zāles). Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz 20-40 mg Omeprazole Olainfarm vienu reizi dienā.

Simptomātiska gastroezofageālā atviļņa slimības ārstēšana
Ieteicamā deva ir 20 mg Omeprazole Olainfarm dienā. Pacienti var adekvāti reaģēt arī pret 10 mg dienas devu (šajā gadījumā jālieto citas mazāka stipruma omeprazolu saturošas zāles), tādēļ jāapsver individuāla devas pielāgošana.
Ja pēc četras nedēļas ilgas terapijas, lietojot 20 mg Omeprazole Olainfarm dienas devu, nav panākta simptomu kontrole, ieteicama turpmāka pacienta izmeklēšana.

Zolindžera-Elisona sindroma ārstēšana
Pacientiem ar Zolindžera-Elisona sindromu deva jāpielāgo individuāli un terapija jāturpina, kamēr tā klīniski indicēta. Ieteicamā sākotnējā deva ir 60 mg Omeprazole Olainfarm dienā. Efektīva kontrole panākta visiem pacientiem, kuriem šī slimība ir smagā pakāpē un reakcija pret citām terapijas metodēm nav bijusi adekvāta, un vairāk nekā 90 % pacientu balstterapijā lietotā deva bija 20-120 mg Omeprazole Olainfarm dienā. Ja deva pārsniedz 80 mg Omeprazole Olainfarm dienā, tā jādala reizes devās un zāles jālieto divas reizes dienā.

<u>Devas pediatriskā populācijā</u>

<u>Bērniem vecumā no 1 gada un ar ķermeņa masu ≥ 10 kg</u>
Atviļņa ezofagīta ārstēšana
Grēmu un skābes atviļņa simptomātiska terapija gastroezofageālā atviļņa slimības gadījumā

Ieteicamās devas ir šādas:

Vecums	Ķermeņa masa	Deva
≥ 1 gads	10-20 kg	10 mg omeprazola vienu reizi dienā (šajā gadījumā jālieto citas mazāka stipruma omeprazolu saturošas zāles). Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz 20 mg vienu reizi dienā
≥ 2 gadi	> 20 kg	Pa 20 mg vienu reizi dienā. Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz 40 mg vienu reizi dienā.

Atviļņa ezofagīts: ārstēšanas ilgums ir 4-8 nedēļas.

Grēmu un skābes atviļņa simptomātiska terapija gastroezofageālā atviļņa slimības gadījumā: terapijas ilgums ir 2-4 nedēļas. Ja pēc 2-4 nedēļām nav panākta simptomu kontrole, pacientam jāveic papildu izmeklējumi.

Bērni vecumā no 4 gadiem un pusaudži
Helicobacter pylori izraisītas divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšana
Izvēloties piemērotu kombinēto terapijas shēmu, jāapsver oficiālās nacionālās, reģionālās un vietējās vadlīnijas par baktēriju rezistenci, terapijas ilgumu (visbiežāk 7 dienas, taču dažkārt var būt pat 14 dienas), kā arī racionālu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

Ārstēšana jāuzrauga speciālistam.

Ieteicamās devas ir šādas:

Ķermeņa masa	Deva
15-30 kg	Kombinācija ar diviem antibiotiskiem līdzekļiem: omeprazols pa 10 mg (šajā gadījumā jālieto citas mazāka stipruma omeprazolu saturošas zāles), amoksicilīns pa 25 mg/kg ķermeņa masas un klaritromicīns pa 7,5 mg/kg ķermeņa masas, līdzekļus kopā lieto divas reizes dienā vienu nedēļu ilgi.
31-40 kg	Kombinācija ar diviem antibiotiskiem līdzekļiem: Omeprazole Olainfarm pa 20 mg, amoksicilīns pa 750 mg un klaritromicīns pa 7,5 mg/kg ķermeņa masas, līdzekļus kopā lieto divas reizes dienā vienu nedēļu ilgi.
> 40 kg	Kombinācijā ar diviem antibiotiskiem līdzekļiem: Omeprazole Olainfarm pa 20 mg, amoksicilīns pa 1 g un klaritromicīns pa 500 mg, līdzekļus kopā lieto divas reizes dienā vienu nedēļu ilgi.

Īpašas pacientu grupas
Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pietiekama dienas deva var būt 10-20 mg omeprazola (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lai iegūtu 10 mg devu, jālieto citas mazāka stipruma omeprazolu saturošas zāles.

Gados vecāki cilvēki (> 65 gadi)
Gados vecākiem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Omeprazole Olainfarm ieteicams lietot no rīta, norijot kapsulu veselu un uzdzerot pusglāzi ūdens. Kapsulas nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt.

Pacientiem ar rīšanas traucējumiem un bērniem, kuri spēj dzert vai norīt mīkstu pārtiku
Pacienti var atvērt kapsulu un norīt tās saturu, uzdzerot pusglāzi ūdens, vai sajaukt tās saturu ar nedaudz skābu šķidrumu, piemēram, jogurtu, augļu sulu vai ābolu biezeni. Pacientiem jāieteic maisījumu izdzert tūlīt (vai 30 minūšu laikā) un vienmēr pirms dzeršanas samaisīt, kā arī noskalot ar pusglāzi ūdens.

Pacienti var arī nosūkāt kapsulu un norīt lodītes, uzdzerot pusglāzi ūdens. Lodītes ar zarnās šķīstošo apvalku nedrīkst sakost.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret omeprazolu, aizvietotajiem benzimidazoliem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Tāpat kā citus protonu sūkņa inhibitorus (PSI), arī omeprazolu nedrīkst lietot vienlaikus ar nelfinavīru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja ir kāds no brīdinājuma simptomiem (piemēram, neieplānota nozīmīga ķermeņa masas samazināšanās, atkārtota vemšana, disfāgija, hematemēze vai melēna) un ir aizdomas par kuņģa čūlu vai tās diagnoze pierādīta, jāizslēdz ļaundabīgs audzējs, jo terapija var maskēt tā simptomus un aizkavēt diagnozes noteikšanu.

Atazanavīra lietošana vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoriem nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja atzīts, ka nav iespējams izvairīties no atazanavīra lietošanas kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoru, ieteicama rūpīga klīniskā kontrole (piemēram, vīrusu slodze), kā arī atazanavīra devas palielināšana līdz 400 mg ar 100 mg ritonavīra; nedrīkst pārsniegt omeprazola devu 20 mg.

Omeprazols, tāpat kā citas skābes izdalīšanos mazinošas zāles, hipo- vai ahlorhidrijas dēļ var mazināt B12 vitamīna (ciānkobalamīna) absorbciju. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem ir samazināts B12 vitamīna daudzums organismā vai riska faktori tā uzsūkšanās samazinājumam ilgstošas terapijas laikā.

Omeprazols ir CYP2C19 inhibitors. Sākot vai pārtraucot omeprazola lietošanu, jāievēro iespējama mijiedarbība ar zālēm, kuru metabolismā iesaistīts CYP2C19. Novērota klopidogrela un omeprazola mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Piesardzības nolūkā jāizvairās no omeprazola un klopidogrela lietošanas vienlaikus.

Dažiem bērniem ar hronisku slimību var būt nepieciešama ilgstoša terapija, lai arī tāda nav ieteicama. Protonu sūkņa inhibitoru lietošana var izraisīt nedaudz palielinātu kuņģa un zarnu trakta infekcijas, piemēram, *Salmonella* un *Campylobacter* infekcijas, risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tāpat kā jebkāda veida ilgstošas terapijas gadījumā un īpaši tad, ja terapijas ilgums pārsniedz 1 gadu, pacienti regulāri jānovēro.

Protonu sūkņa inhibitori, galvenokārt, ja lietoti lielās devās un ilgstoši (> 1 gadu), var nedaudz palielināt gūžas, plaukstas pamatnes un mugurkaula lūzumu risku, jo īpaši gados vecākiem pacientiem vai gadījumos, kad ir citi apstiprināti riska faktori. Lietošanas novērojumi liecina, ka protonu sūkņa inhibitori var palielināt kopējo lūzumu risku par 10-40 %. Šis palielinātais risks daļēji var būt citu riska faktoru ietekmēts. Pacientiem ar osteoporozes risku jāsaņem aprūpe atbilstoši spēkā esošām klīniskajām vadlīnijām un pietiekamā daudzumā jālieto D vitamīns un kalcijs.

Hipomagnēmija
Saņemti ziņojumi par smagu hipomagnēmiju pacientiem, kuri lietojuši protonu sūkņa inhibitorus, piemēram, omeprazolu, vismaz trīs mēnešus, bet vairumā gadījumu gadu. Var novērot hipomagnēmijas smagas izpausmes, piemēram, nogurumu, tetāniju, delīriju, krampjus, reiboni un ventrikulāru aritmiju, bet tās var sākties nepamanāmi un tām var nepievērst uzmanību. Vairumam šo pacientu hipomagnēmija uzlabojās pēc magniju saturošu līdzekļu lietošanas un, pārtraucot protonu sūkņa inhibitoru lietošanu.
Pacientiem, kuriem paredzama ilgstoša ārstēšana vai kuri lieto protonu sūkņa inhibitorus kopā ar digoksīnu vai zālēm, kuras var radīt hipomagnēmiju (piemēram, diurētiskiem līdzekļiem), ārstam jāapsver magnija līmeņa noteikšana pirms protonu sūkņa inhibitoru lietošanas sākuma un periodiski terapijas laikā.

Subakūta ādas sarkanā vilkēde (Subacute cutaneous lupus erythematosus – SCLE)
Protonu sūkņa inhibitoru lietošana tiek saistīta ar ļoti reti sastopamiem *SCLE* gadījumiem. Ja rodas bojājumi, īpaši ādas reģionos, kas pakļauti saules iedarbībai, un ja tos pavada artralģija, pacientam nekavējoties jāiesaka konsultēties ar ārstu, un veselības aprūpes speciālistam jāapsver

Omeprazole Olainfarm lietošanas pārtraukšana. Ja iepriekšējā ārstēšanas reizē ar protonu sūkņa inhibitoru radusies *SCLE*, var būt palielināts *SCLE* rašanās risks, lietojot citus protonu sūkņa inhibitorus.

Ietekme uz laboratoriskajām analīzēm
Paaugstināts hromogranīna A (HgA) līmenis var ietekmēt izmeklējumu veikšanu neiroendokrīnu audzēju gadījumā. Lai izvairītos no šīs ietekmes, Omeprazole Olainfarm lietošana jāpārtrauc vismaz 5 dienas pirms HgA mērījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Gadījumā, ja HgA un gastrīna līmenis nav atgriezies atsauces diapazona robežās, mērījums jāatkārto 14 dienas pēc protonu sūkņa inhibitora lietošanas pārtraukšanas.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem, kuri lieto omeprazolu, novērots akūts tubulointersticiāls nefrīts (TIN), un tas var rasties jebkurā brīdī omeprazola terapijas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Akūts tubulointersticiāls nefrīts var progresēt līdz nieru mazspējai.

Pastāvot aizdomām par TIN, omeprazola lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Omeprazole Olainfarm satur saharozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Omeprazola ietekme uz citu aktīvo vielu farmakokinētiku

Aktīvās vielas, kuru uzsūkšanās atkarīga no pH
Skābuma mazināšanās kuņģī omeprazola lietošanas laikā var pastiprināt vai samazināt tādu aktīvo vielu uzsūkšanos, kuru absorbcija ir atkarīga no kuņģa pH.

Nelfinavīrs, atazanavīrs
Lietojot vienlaikus ar omeprazolu, pazemināts nelfinavīra un atazanavīra līmenis plazmā.

Omeprazola lietošana vienlaikus ar nelfinavīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Omeprazola lietošana vienlaikus (pa 40 mg vienu reizi dienā) samazināja nelfinavīra vidējo kopējo iedarbību par aptuveni 40 %, un farmakoloģiski aktīvā metabolisma produkta M8 vidējā kopējā iedarbība samazinājās par aptuveni 75-90 %. Šī mijiedarbība var būt saistīta arī ar CYP2C19 nomākumu.

Omeprazola lietošana vienlaikus ar atazanavīru nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja veseli brīvprātīgie omeprazolu (pa 40 mg vienu reizi dienā) lietoja vienlaikus ar atazanavīru 300 mg/ritonavīru 100 mg, atazanavīra kopējā iedarbība samazinājās par 75 %. Atazanavīra devas palielināšana līdz 400 mg nekompensēja omeprazola ietekmi uz atazanavīra kopējo iedarbību. Ja veseli brīvprātīgie omeprazolu (pa 20 mg vienu reizi dienā) lietoja vienlaikus ar 400 mg atazanavīra/100 mg ritonavīra, atazanavīra kopējā iedarbība samazinājās par aptuveni 30 %, salīdzinot ar 300 mg atazanavīra/100 mg ritonavīra lietošanu vienu reizi dienā.

Digoksīns
Omeprazola (pa 20 mg dienā) lietošana vienlaikus ar digoksīnu veseliem cilvēkiem palielināja digoksīna biopieejamību par 10 %. Par digoksīna toksicitāti ziņots reti. Taču tad, ja gados vecākiem cilvēkiem omeprazols tiek lietots lielā devā, jāievēro piesardzība. Šādos gadījumos jāsāk pastiprināta terapeitiska digoksīna līmeņa kontrole.

Klopidogrels
Krusteniskā klīniskā pētījumā 5 dienas tika lietots tikai klopidogrels (300 mg piesātinošā deva un

turpmāka lietošana pa 75 mg dienā) vai klopidogrels kopā ar omeprazolu (pa 80 mg vienā laikā ar klopidogrelu). Klopidogrelu lietojot vienlaikus ar omeprazolu, klopidogrela aktīvā metabolīta kopējā iedarbība samazinājās par 46 % (1. dienā) un 42 % (5. dienā). Klopidogrelu lietojot kopā ar omeprazolu, vidējā trombocītu agregācijas nomākums *(inhibition of platelet aggregation; IPA)* samazinājās par 47 % (pēc 24 stundām) un 30 % (5. dienā). Citā pētījumā tika pierādīts, ka klopidogrela un omeprazola lietošana atšķirīgā laikā nenovērsa šo līdzekļu mijiedarbību, kas, domājams, saistīta ar omeprazola nomācošo ietekmi uz CYP2C19. Novērojuma un klīniskos pētījumos iegūtā informācija par šīs FK/FD mijiedarbības klīnisko ietekmi uz nopietnu kardiovaskulāro komplikāciju rašanos bijusi pretrunīga.

Citas aktīvās vielas
Nozīmīgi samazinās posakonazola, erlotiniba, ketokonazola un itrakonazola uzsūkšanās, tādēļ var samazināties šo līdzekļu klīniskā efektivitāte. Jāvairās no lietošanas vienlaikus ar posakonazolu un erlotinibu.

CYP2C19 metabolizētas aktīvās vielas
Omeprazols vidēji stipri nomāc galveno omeprazola metabolismā iesaistīto enzīmu CYP2C19. Tādēļ var mazināties vienlaikus lietotu aktīvo vielu metabolisms, ja tas saistīts ar CYP2C19, un var palielināties šo savienojumu sistēmiskā kopējā iedarbība. Šādas zāles ir, piemēram, R-varfarīns un citi K vitamīna antagonisti, cilostazols, diazepāms un fenitoīns.

Cilostazols
Krusteniskā pētījumā omeprazola lietošana 40 mg devā veseliem pētījuma dalībniekiem palielināja cilostazola C_{max} un AUC par attiecīgi 18 % un 26 %, bet viena tā aktīvā metabolīta C_{max} un AUC – par attiecīgi 29 % un 69 %.

Fenitoīns
Pirmo divu nedēļu laikā pēc omeprazola lietošanas sākšanas ieteicama fenitoīna koncentrācijas kontrole plazmā, un tad, ja fenitoīna deva tiek pielāgota, pēc omeprazola terapijas pabeigšanas jāveic fenitoīna līmeņa kontrole un turpmāka devas pielāgošana.

Nezināms mehānisms

Sahinavīrs
Omeprazola lietošana vienlaikus ar sahinavīru/ritonavīru izraisīja sahinavīra līmeņa paaugstināšanos plazmā pat par 70 %, un pacientiem ar HIV infekciju tas bija saistīts ar labu panesamību.

Takrolims
Ziņots, ka omeprazola vienlaikus lietošana izraisījusi takrolima līmeņa paaugstināšanos serumā. Jāsāk pastiprināta takrolima koncentrācijas, kā arī nieru darbības (kreatinīna klīrensa) kontrole un pēc vajadzības jāpielāgo takrolima deva.

Metotreksāts
Ir ziņots, ka vienlaicīga metotreksāta un protonu sūkņa inhibitoru lietošana dažiem pacientiem palielināja metotreksāta līmeni. Lietojot lielas metotreksāta devas, jāapsver īslaicīga omeprazola lietošanas pārtraukšana.

Citu aktīvo vielu ietekme uz omeprazola farmakokinētiku

CYP2C19 un/vai CYP3A4 inhibitori
Tā kā omeprazola metabolismā iesaistīti CYP2C19 un CYP3A4, aktīvās vielas, kas nomāc CYP2C19 vai CYP3A4 (piemēram, klaritromicīns un vorikonazols), var izraisīt omeprazola līmeņa paaugstināšanos serumā, jo samazinās tā metabolisma ātrums. Vorikonazola lietošana vienlaikus izraisīja omeprazola kopējās iedarbības palielināšanos vairāk nekā divas reizes. Tā kā lielas omeprazola

devas tiek panestas labi, tā devas pielāgošana parasti nav nepieciešama. Taču devas pielāgošana jāapsver pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un gadījumos, kad indicēta ilgstoša terapija.

CYP2C19 un/vai CYP3A4 induktori
Aktīvās vielas, kas inducē CYP2C19 vai CYP3A4 (piemēram, rifampicīns un divšķautņu asinszāle), var izraisīt omeprazola līmeņa pazemināšanos serumā, palielinot omeprazola metabolisma ātrumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Trīs prospektīvu epidemioloģisko pētījumu rezultāti (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu) neuzrāda nevēlamu omeprazola ietekmi uz grūtniecību vai augļa/jaundzimušā veselību. Omeprazolu var lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti
Omeprazols izdalās mātes pienā, taču terapeitisku devu gadījumā, domājams, neietekmē bērnu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Maz ticams, ka Omeprazole Olainfarm varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Var rasties nevēlamas zāļu blakusparādības, piemēram, reibonis un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādu blakusparādību gadījumā pacientam nevajadzētu vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Biežākās blakusparādības (1-10 % pacientu) ir galvassāpes, sāpes vēderā, aizcietējums, caureja, meteorisms un slikta dūša/vemšana.

Tālāk norādītās blakusparādības atklātas vai par tām radušās aizdomas omeprazola klīnisko pētījumu programmas un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Nav konstatēts, ka kāda no tām būtu atkarīga no devas. Tālāk norādītās blakusparādības iedalītas grupās atkarībā no to rašanās biežuma un orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK). Biežuma grupas definētas, ievērojot sekojošu dalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

OSK/biežuma grupa	**Nevēlamā blakusparādība**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Reti:	Leikopēnija, trombocitopēnija
Ļoti reti:	Agranulocitoze, pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Reti:	Paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, drudzis, angioedēma un anafilaktiska reakcija/šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Reti:	Hiponatrēmija
Nav zināms:	Hipomagnēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Psihiskie traucējumi	
Retāk:	Bezmiegs
Reti:	Uzbudinājums, apjukums, depresija
Ļoti reti:	Agresija, halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Galvassāpes
Retāk:	Reibonis, parestēzija, miegainība

Reti:	Garšas sajūtas traucējumi
Acu bojājumi	
Reti:	Redzes miglošanās
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk:	Vertigo
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Reti:	Bronhu spazmas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Sāpes vēderā, aizcietējums, caureja, meteorisms, slikta dūša/vemšana, kuņģa fundālās daļas dziedzeru polipi (labdabīgi)
Reti:	Sausa mute, stomatīts, kuņģa un zarnu trakta kandidoze, mikroskopisks kolīts
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Retāk:	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Reti:	Hepatīts ar dzelti vai bez tās
Ļoti reti:	Aknu mazspēja, encefalopātija pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir aknu slimība
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Dermatīts, nieze, izsitumi, nātrene
Reti:	Alopēcija, fotosensitivitāte
Ļoti reti:	*Erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (TEN)
Nav zināms:	Subakūta ādas sarkanā vilkēde (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk:	Gūžas, plaukstas pamatnes vai mugurkaula lūzums (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Reti:	Artralģija, mialģija
Ļoti reti:	Muskuļu vājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Reti:	Tubulointersticiāls nefrīts (ar iespējamu progresēšanu līdz nieru mazspējai)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Ļoti reti:	Ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Retāk:	Savārgums, perifēriska tūska
Reti:	Pastiprināta svīšana

Pediatriskā populācija

Omeprazola lietošanas drošums ir vērtēts kopumā 310 bērniem vecumā no 0 līdz 16 gadiem ar skābes sekrēciju saistītām slimībām. Ir ierobežoti ilgstošas lietošanas drošuma dati par 46 bērniem ar smagu erozīvu ezofagītu, kuri klīniska pētījuma laikā saņēma līdz 749 dienām ilgu omeprazola balstterapiju. Nevēlamās blakusparādības kopumā bija tādas pašas kā tās, kas īslaicīgas un ilgstošas terapijas laikā novērotas pieaugušajiem. Ilgtermiņa datu par omeprazola lietošanas ietekmi uz pubertāti un augšanu nav.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Informācija par omeprazola pārdozēšanas izpausmēm cilvēkam ir ierobežota. Literatūrā aprakstīta deva līdz 560 mg un saņemti daži ziņojumi, kad vienreizējas iekšķīgas omeprazola devas bijušas līdz pat 2400 mg (par parasti ieteicamo klīnisko devu 120 reižu lielāka deva). Ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, reiboni, sāpēm vēderā, caureju un galvassāpēm. Atsevišķos gadījumos aprakstīta arī apātija, depresija un apjukums.

Aprakstītie simptomi bijuši pārejoši, un nav ziņots par nopietnu iznākumu. Palielinot devu, izvadīšanas ātrums nav mainījies (pirmās kārtas kinētika). Terapija, ja tāda nepieciešama, ir simptomātiska.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles čūlas un gastroezofageālā atviļņa slimības ārstēšanai, protonu sūkņa inhibitori.
ATĶ kods: A02BC01

Darbības mehānisms
Omeprazols, kas ir divu enantiomēru racēmisks maisījums, mazina kuņģa skābes sekrēciju ar ļoti specifiska darbības mehānisma palīdzību. Tas ir specifisks parietālās šūnas protonu sūkņa inhibitors. Omeprazols iedarbojas ātri un pēc lietošanas vienu reizi dienā nodrošina kuņģa skābes sekrēcijas kontroli, atgriezeniski to nomācot.

Omeprazols ir vāja bāze, kas koncentrējas un pārvēršas par aktīvo formu parietālās šūnas intracelulāro kanāliņu stipri skābajā vidē, kur nomāc enzīmu H^+ K^+-ATFāzi – skābes sūkni. Šī ietekme uz galīgo kuņģa skābes veidošanās posmu ir devas atkarīga un ļoti efektīvi nomāc gan bazālo skābes sekrēciju, gan stimulēto skābes sekrēciju neatkarīgi no kairinātāja.

Farmakodinamiskā iedarbība
Visus novērotos farmakodinamiskās iedarbības veidus var izskaidrot ar omeprazola ietekmi uz skābes sekrēciju.

Ietekme uz kuņģa skābes sekrēciju
Iekšķīga omeprazola lietošana vienu reizi dienā nodrošina ātru un efektīvu kuņģa skābes sekrēciju gan pa dienu, gan naktī, un maksimālā iedarbība tiek panākta 4 dienas pēc lietošanas sākšanas. Lietojot 20 mg omeprazola divpadsmitpirkstu zarnas čūlas slimniekiem, tiek nodrošināts 24 stundu kuņģa skābuma vidējais mazinājums par vismaz 80 %, bet 24 stundas pēc zāļu lietošanas vidējais maksimālās skābes izdalīšanās mazinājums pēc stimulēšanas ar pentagastrīnu ir aptuveni 70 %.

Iekšķīga 20 mg omeprazola lietošana divpadsmitpirkstu zarnas čūlas slimniekiem 24 stundu laika posmā nodrošina kuņģa pH $\geq$ 3 vidēji 17 stundas ilgi.

Tā kā mazinās skābes sekrēcija un kuņģa skābums, pacientiem ar gastroezofageālā atviļņa slimību omeprazols devas atkarīgi mazina/normalizē skābes ietekmi uz barības vadu.
Skābes sekrēcijas nomākums ir saistīts ar omeprazolam atbilstošo laukumu zem koncentrācijas plazmā-laika līknes (AUC), nevis koncentrāciju plazmā konkrētā laika brīdī.

Omeprazola lietošanas laikā tahifilakse nav novērota.

Ietekme uz H. pylori
H. pylori ir saistīta ar peptiskās čūlas slimību, tajā skaitā divpadsmitpirkstu zarnas un kuņģa čūlas slimību. *H. pylori* ir nozīmīgs gastrīta rašanās faktors. Kopā ar kuņģa skābi *H. pylori* ir svarīgs faktors peptiskās čūlas slimības attīstībā. *H. pylori* ir svarīgs faktors atrofiska gastrīta izcelsmē, bet tas ir saistīts ar palielinātu kuņģa vēža risku.

H. pylori izskaušana ar omeprazolu un antibakteriālajiem līdzekļiem ir saistīta ar lielu peptiskas čūlas sadzīšanas biežumu un ilgstošu remisiju.

Pārbaudītas arī divkāršas terapijas shēmas, taču konstatēts, ka tās ir mazāk efektīvas nekā trīskāršās terapijas shēmas. Taču divkāršu terapiju var apsvērt tad, ja zināmas paaugstinātas jutības dēļ nav iespējama trīskāršās kombinācijas lietošana.

Cita iedarbība, kas saistīta ar skābes nomākšanu
Ziņots, ka ilgstošas terapijas laikā nedaudz biežāk radušās kuņģa dziedzeru cistas. Šīs pārmaiņas ir izteikta skābes sekrēcijas nomākuma fizioloģiskās sekas, ir labdabīgas un, domājams, atgriezeniskas.

Jebkāda faktora, tajā skaitā protonu sūkņa inhibitoru, izraisīts kuņģa skābuma samazinājums palielina kuņģa un zarnu traktā parasti esošo baktēriju skaitu kuņģī. Skābes līmeni samazinošu līdzekļu lietošana var nedaudz palielināt kuņģa un zarnu trakta infekcijas, piemēram, *Salmonella* un *Campylobacter* infekcijas, risku.

Ārstēšanas laikā ar pretsekretorām zālēm, serumā palielinās gastrīna līmenis kā atbildes reakcija uz samazinātu skābes sekrēciju. Samazināts kuņģa skābums izraisa arī HgA līmeņa paaugstināšanos. Paaugstināts HgA līmenis var ietekmēt izmeklējumu veikšanu neiroendokrīnu audzēju gadījumā.
Saskaņā ar pieejamiem publicētajiem pierādījumiem protonu sūkņa inhibitora lietošanu vajadzētu pārtraukt 5 dienas līdz 2 nedēļas pirms HgA noteikšanas. Līdz ar to HgA līmenis, kas pēc PSI lietošanas varētu būt viltus paaugstināts, būs atgriezies atsauces diapazona robežās.

Pediatriskā populācija
Nekontrolētā pētījumā ar 1-16 gadus veciem bērniem ar smagu refluksa ezofagītu 0,7-1,4 mg/kg lielas omeprazola devas 90 % gadījumu uzlaboja ezofagīta stāvokli un ievērojami samazināja refluksa simptomus. Daļēji maskētā pētījumā 0–24 mēnešus veci bērni ar klīniski diagnosticētu GERS tika ārstēti ar 0,5, 1,0 vai 1,5 mg/kg lielām omeprazola devām. Pēc 8 nedēļas ilgas terapijas neatkarīgi no devas lieluma vemšanas/skābes atviļņa biežums samazinājās par 50 %.

Helicobacter pylori izskaušana bērniem
Randomizētā, dubultmaskētā klīniskā pētījumā (*Héliot* pētījums) tika secināts, ka omeprazols kombinācijā ar diviem antibiotiskiem līdzekļiem (amoksicilīnu un klaritromicīnu) bija drošs un efektīvs *H. pylori* infekcijas terapijas veids bērniem vecumā no 4 gadiem ar gastrītu: *H. pylori* izskaušanas biežums: 74,2 % (23/31 pacienta) omeprazola + amoksicilīna + klaritromicīna grupā, salīdzinot ar 9,4 % (3/32 pacientiem) amoksicilīna + klaritromicīna grupā. Taču netika iegūti pierādījumi par klīnisku ieguvumu, mazinot dispepsijas simptomus. Šajā pētījumā nav nekādas informācijas par bērniem līdz 4 gadu vecumam.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Omeprazols skābes ietekmē noārdās, tādēļ iekšķīgi to lieto zarnās šķīstošu granulu formā kapsulās. Omeprazols uzsūcas strauji, un maksimālais līmenis plazmā rodas aptuveni 1-2 stundas pēc devas lietošanas. Omeprazols uzsūcas tievajās zarnās, un absorbcija parasti beidzas 3-6 stundu laikā. Pārtikas lietošana vienlaikus biopieejamību neietekmē. Sistēmiskā pieejamība (biopieejamība) pēc vienas iekšķīgas omeprazola devas ir aptuveni 40 %. Pēc atkārtotas lietošanas vienu reizi dienā biopieejamība

palielinās līdz aptuveni 60 %.

Izkliede
Šķietamais izkliedes tilpums veseliem cilvēkiem ir aptuveni 0,3 l/kg ķermeņa masas. Ar plazmas proteīniem saistās 97 % omeprazola.

Biotransformācija
Omeprazolu pilnīgi metabolizē citohroma P450 sistēma (CYP). Tā metabolisms atkarīgs galvenokārt no polimorfiskā CYP2C19, kas atbild par hidroksiomeprazola veidošanos, bet hidroksiomeprazols ir galvenais omeprazola metabolīts plazmā. Atlikusī daļa metabolisma ir atkarīga no citas specifiskas izoformas CYP3A4, kas atbild par omeprazola sulfona veidošanos. Tā kā omeprazolam ir stipra afinitāte pret CYP2C19, pastāv konkurējoša nomākuma un metaboliskas mijiedarbības iespēja ar citiem CYP2C19 substrātiem. Taču, tā kā omeprazolam ir maza afinitāte pret CYP3A4, tas nespēj nomākt citu CYP3A4 substrātu metabolismu. Omeprazolam nav arī nomācoša ietekme uz galvenajiem CYP enzīmiem.

Aptuveni 3 % baltās rases pārstāvju un 15-20 % Āzijas iedzīvotāju nav funkcionāla CYP2C19 enzīma, un tos sauc par vājiem metabolizētājiem. Šādām personām omeprazola metabolismu, iespējams, katalizē galvenokārt CYP3A4. Pēc atkārtotas 20 mg omeprazola lietošanas vienu reizi dienā vājiem metabolizētājiem vidējais AUC bija 5-10 reižu lielāks nekā personām ar funkcionālu CYP2C19 enzīmu (intensīvi metabolizētāji). 3-5 reizes lielāka bija arī vidējā maksimālā koncentrācija plazmā. Šiem novērojumiem nav ietekmes uz ieteicamo omeprazola devu.

Eliminācija
Omeprazola eliminācijas pusperiods plazmā parasti ir mazāks par vienu stundu gan pēc vienreizējas, gan atkārtotas iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā. Devu lietošanas starplaikā omeprazols tiek pilnīgi izvadīts no plazmas un tad, ja tas tiek lietots vienu reizi dienā, nav tā akumulēšanās tendences. Gandrīz 80 % iekšķīgi lietotās omeprazola devas tiek izvadīti metabolītu veidā ar urīnu, atlikusī daļa – ar fēcēm, galvenokārt pateicoties tā sekrēcijai žultī.

Omeprazola AUC pēc atkārtotas lietošanas palielinās. Šis palielinājums ir devas atkarīgs un pēc atkārtotas lietošanas izraisa nelineāru devas-AUC saistību. Šī atkarība no laika un devas ir saistīta ar pirmā loka metabolisma un sistēmiskā klīrensa mazināšanos, ko, iespējams, izraisa CYP2C19 enzīma nomākšana ar omeprazolu un/vai tā metabolītiem (piemēram, sulfonu).
Nevienam metabolītam nav atklāta iedarbība uz kuņģa skābes sekrēciju.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem omeprazola metabolisms ir mainīts, tādēļ palielinās tā AUC. Lietojot vienu reizi dienā, omeprazolam nav noslieces uzkrāties.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem omeprazola farmakokinētika, tajā skaitā sistēmiskā biopieejamība un eliminācijas ātrums, nemainās.

Gados vecāki cilvēki
Omeprazola metabolisma ātrums gados vecākiem cilvēkiem (75-79 gadu vecumā) ir nedaudz samazināts.

Pediatriskā populācija
Lietojot ieteicamās devas bērniem no 1 gada vecuma, plazmā iegūtā koncentrācija bija līdzīga tai, kas iegūta pieaugušajiem. Bērniem līdz 6 mēnešu vecumam sakarā ar vājo spēju metabolizēt omeprazolu tā

klīrenss ir lēns.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos ar žurkām, kam ievadīts omeprazols visas to dzīves garumā, novērota kuņģa ECL šūnu hiperplāzija un karcinoīdi. Šīs pārmaiņas izraisījusi stabila hipergastrinēmija, kas radusies sekundāri skābes nomākšanas dēļ. Līdzīgi novērojumi veikti pēc H2 receptora antagonistu un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas, kā arī daļējas fundektomijas. Tādēļ šīs pārmaiņas nav saistītas ar kādas individuālas aktīvās vielas tiešu iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs
Cukura lodītes (satur kukurūzas cieti un saharozi)
Nātrija laurilsulfāts
Nātrija hidrogēnfosfāts
Mannīts (E 421)
Hipromeloze 6 cP
Makrogols 6000
Talks
Polisorbāts 80
Titāna dioksīds (E 171)
Metakrilskābes un etilakrilāta kopolimērs (1:1)

Kapsulas apvalks
Želatīns
Hinolīna dzeltenais (E 104)
Titāna dioksīds (E 171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PA/Al/PVH-Al blisteris:
3 gadi.

ABPE pudele:
3 gadi.
Pēc pudeles pirmās atvēršanas: 3 mēneši.
Pēc lietošanas cieši aizvērt vāciņu.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

- **PA/Al/PVH-Al blisteris:** Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

- **ABPE pudele:** Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt pudeli cieši aizvērtu, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PA/Al/PVH-Al blisteris:
28, 30, 56, 60 kapsulas.

ABPE pudele:
28, 30, 56, 60 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AS Olainfarm
Rūpnīcu iela 5, Olaine, LV-2114, Latvija
Tālr.: +371 67013705
E-pasts: olainfarm@olainfarm.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

12-0331

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 9. janvāris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 27. oktobris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024