

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1 IME ZDRAVILA

Ortanol 10 mg trde kapsule

Ortanol 20 mg trde kapsule

Ortanol 40 mg trde kapsule

### 2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

#### **Ortanol 10 mg trde kapsule**

Ena trda kapsula vsebuje 10 mg omeprazola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 12,9 mg – 19,9 mg brezvodne saharoze.

#### **Ortanol 20 mg trde kapsule**

Ena trda kapsula vsebuje 20 mg omeprazola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 25,7 mg – 39,9 mg brezvodne saharoze.

#### **Ortanol 40 mg trde kapsule**

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg omeprazola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 51,5 mg – 79,8 mg brezvodne saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3 FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

#### **Ortanol 10 mg trde kapsule**

Kapsula ima svetlo rjav pokrovček in svetlo rjavo telo. Kapsule so napolnjene s skoraj belimi do svetlo rjavimi peletami. Velikost kapsule je približno 14,4 mm, št. 4.

#### **Ortanol 20 mg trde kapsule**

Kapsula ima bel pokrovček in belo telo. Kapsule so napolnjene s skoraj belimi do svetlo rjavimi peletami. Velikost kapsule je približno 14,4 mm, št. 4.

#### **Ortanol 40 mg trde kapsule**

Kapsula ima bel pokrovček in svetlo rjavo telo. Kapsule so napolnjene s skoraj belimi do svetlo rjavimi peletami. Velikost kapsule je približno 17,8 mm, št. 2.

## 4 KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Kapsule Ortanol so indicirane za:

#### Odrasli

- zdravljenje razjed na dvanajstniku,
- preprečevanje ponovitve razjed na dvanajstniku,
- zdravljenje razjed na želodcu,
- preprečevanje ponovitve razjed na želodcu,
- v kombinaciji z ustreznimi antibiotiki za odpravo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri peptični ulkusni bolezni,
- zdravljenje razjed na želodcu ali dvanajstniku, povezanih z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID),
- preprečevanje razjed na želodcu ali dvanajstniku, povezanih z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), pri bolnikih s tveganjem zanje,
- zdravljenje refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno vodenje bolnikov z ozdravljenim refluksnim ezofagitisom,
- zdravljenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolezni,
- zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma.

#### Pediatrična uporaba

*Otroci, starejši od 1 leta in s telesno maso  $\geq 10$  kg*

- zdravljenje refluksnega ezofagitisa,
- simptomatsko zdravljenje zgage in regurgitacije kisline pri gastroezofagealni refluksni bolezni.

*Otroci in mladostniki, starejši od 4 let*

- v kombinaciji z antibiotiki za zdravljenje razjede na dvanajstniku, ki jo povzroča *H. pylori*.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Odrasli

##### *Zdravljenje razjed na dvanajstniku*

Priporočeni odmerek za bolnike z aktivno razjedo na dvanajstniku je 20 mg zdravila Ortanol enkrat na dan. Ozdravitev se pri večini bolnikov pojavi v dveh tednih. Pri bolnikih, ki po uvodnem ciklusu zdravljenja niso povsem ozdravljeni, se ozdravitev navadno doseže v naslednjem dvotedenskem obdobju zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se razjeda na dvanajstniku slabo odzove, je priporočeni odmerek 40 mg zdravila Ortanol enkrat na dan in ozdravitev je navadno dosežena v štirih tednih.

##### *Preprečevanje ponovitve razjed na dvanajstniku*

Za preprečevanje ponovitve razjede na dvanajstniku pri *H. pylori*-negativnih bolnikih in pri bolnikih, pri katerih *H. pylori* ni mogoče odpraviti, je priporočeni odmerek 20 mg zdravila Ortanol enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom lahko zadošča dnevni odmerek 10 mg. Če zdravljenje ni uspešno, je mogoče odmerek povečati na 40 mg.

#### *Zdravljenje razjed na želodcu*

Priporočeni odmerek je 20 mg zdravila Ortanol enkrat na dan. Ozdravitev se pri večini bolnikov pojavi v štirih tednih. Pri bolnikih, ki po uvodnem ciklusu zdravljenja niso povsem ozdravljeni, se ozdravitev navadno doseže v naslednjem štiritedenskem obdobju zdravljenja. Za bolnike, pri katerih se razjeda na želodcu slabo odzove, je priporočeni odmerek 40 mg zdravila Ortanol enkrat na dan in ozdravitev je navadno dosežena v osmih tednih.

#### *Preprečevanje ponovitve razjed na želodcu*

Za preprečevanje ponovitev pri bolnikih, pri katerih se razjeda na želodcu slabo odzove, je priporočeni odmerek 20 mg zdravila Ortanol enkrat na dan. Če je treba, je odmerek mogoče povečati na 40 mg zdravila Ortanol enkrat na dan.

#### *Odprava H. pylori pri peptični ulkusni bolezni*

Za odpravo *H. pylori* je treba pri izbiri antibiotikov upoštevati prenašanje zdravil pri posameznem bolniku, zdravljenje pa mora upoštevati nacionalne, regionalne in lokalne značilnosti glede odpornosti ter smernice za zdravljenje.

- Ortanol 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksisilin 1.000 mg, vsi dvakrat na dan en teden, ali
- Ortanol 20 mg + 250 mg (alternativno 500 mg) klaritromicina + 400 mg metronidazola (ali 500 mg, ali 500 mg tinidazola), vse dvakrat na dan en teden, ali
- Ortanol 40 mg se odmerja enkrat na dan, 500 mg amoksicilina in 400 mg metronidazola (ali 500 mg, ali 500 mg tinidazola) pa oboje trikrat na dan en teden.

Če je bolnik še vedno *H. pylori*-pozitiven, je treba zdravljenje pri vsaki od teh shem ponoviti.

#### *Zdravljenje razjed na želodcu ali dvanajstniku, povezanih z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID)*

Za zdravljenje razjed na želodcu ali dvanajstniku, povezanih z uporabo NSAID, je priporočeni odmerek 20 mg zdravila Ortanol enkrat na dan. Ozdravitev je pri večini bolnikov dosežena v štirih tednih. Pri bolnikih, ki po uvodnem ciklusu zdravljenja niso povsem ozdravljeni, se ozdravitev navadno doseže v naslednjem štiritedenskem obdobju zdravljenja.

#### *Preprečevanje razjed na želodcu ali dvanajstniku, povezanih z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), pri bolnikih s tveganjem zanje*

Za preprečevanje razjed na želodcu ali razjed na dvanajstniku, povezanih z uporabo NSAID pri ogroženih bolnikih (starost > 60 let, anamneza razjed na želodcu ali dvanajstniku, anamneza krvavitev v zgornjem delu prebavil) je priporočeni odmerek 20 mg zdravila Ortanol enkrat na dan.

**Zdravljenje refluksnega ezofagitisa**

Priporočeni odmerek je 20 mg zdravila Ortanol enkrat na dan. Ozdravitev je pri večini bolnikov dosežena v štirih tednih. Pri bolnikih, ki po uvodnem ciklusu zdravljenja niso povsem ozdravljeni, se ozdravitev navadno doseže v naslednjem štiritedenskem obdobju zdravljenja.

Za bolnike s hudim ezofagitisom je priporočeni odmerek 40 mg zdravila Ortanol enkrat na dan in ozdravitev je navadno dosežena v osmih tednih.

**Dolgotrajno vodenje bolnikov z ozdravljenim refluksnim ezofagitisom**

Za dolgotrajno vodenje bolnikov z ozdravljenim refluksnim ezofagitisom je priporočeni odmerek 10 mg zdravila Ortanol enkrat na dan. Če je treba, je odmerek mogoče povečati na 20-40 mg zdravila Ortanol enkrat na dan.

**Zdravljenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolezni**

Priporočeni odmerek je 20 mg zdravila Ortanol na dan. Bolniki se lahko ustrezno odzovejo na odmerek 10 mg na dan, zato je treba odmerek prilagoditi individualno. Če simptomi po štirih tednih zdravljenja z 20 mg zdravila Ortanol na dan niso obvladani, so potrebne nadaljnje preiskave.

**Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma**

Bolnikom z Zollinger-Ellisonovim sindromom je treba odmerek prilagoditi individualno, zdravljenje pa nadaljevati, dokler je klinično indicirano. Priporočeni začetni odmerek je 60 mg zdravila Ortanol na dan. Stanje je bilo učinkovito obvladano pri vseh bolnikih s hudo boleznijo in nezadostnim odzivom na druga zdravljenja; vzdrževalni odmerek je bil pri več kot 90 % bolnikov od 20 do 120 mg zdravila Ortanol na dan. Če odmerek preseže 80 mg zdravila Ortanol na dan, ga je treba razdeliti in ga uporabljati dvakrat na dan.

**Pediatrična populacija****Otroci, starejši od 1 leta in s telesno maso  $\geq 10$  kg****Zdravljenje refluksnega ezofagitisa**

**Simptomatsko zdravljenje zgage in regurgitacije kisline pri gastroezofagealni refluksni bolezni**

Priporočila za odmerjanje so:

Starost	Telesna masa	Odmerjanje
$\geq 1$ leto starosti	10–20 kg	10 mg enkrat na dan. Če je treba, je odmerek mogoče povečati na 20 mg enkrat na dan.
$\geq 2$ leti starosti	> 20 kg	20 mg enkrat na dan. Če je treba, je odmerek mogoče povečati na 40 mg enkrat na dan.

**Refluksni ezofagitis:**

Trajanje zdravljenja je od 4 do 8 tednov.

*Simptomatsko zdravljenje zgage in regurgitacije kisline pri gastroezofagealni reflukсни bolezni:*

Trajanje zdravljenja je od 2 do 4 tedne. Če simptomi po 2 do 4 tednih zdravljenja niso obvladani, bolnik potrebuje nadaljnje preiskave.

Otroci in mladostniki, starejši od 4 let

*Zdravljenje razjede na dvanajstniku, ki jo povzroča H. pylori*

Pri izbiri ustreznega kombiniranega zdravljenja je treba upoštevati uradne nacionalne, regionalne in lokalne smernice o odpornosti bakterij, trajanju zdravljenja (najpogosteje 7 dni, vendar včasih do 14 dni) in ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

Zdravljenje mora nadzirati specialist.

Priporočila za odmerjanje so:

Telesna masa	Odmerjanje
15 do 30 kg	Kombinacija dveh antibiotikov: Ortanol 10 mg, amoksisicilin 25 mg/kg telesne mase in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase se vsi uporabljajo hkrati, dvakrat na dan en teden.
31 do 40 kg	Kombinacija dveh antibiotikov: Ortanol 20 mg, amoksisicilin 750 mg in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase se vsi uporabljajo dvakrat na dan en teden.
> 40 kg	Kombinacija dveh antibiotikov: Ortanol 20 mg, amoksisicilin 1 g in klaritromicin 500 mg se vsi uporabljajo dvakrat na dan en teden.

Posebne skupine bolnikov

*Okvarjeno delovanje ledvic*

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

*Okvarjeno delovanje jeter*

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter lahko zadošča dnevni odmerek od 10 do 20 mg (glejte poglavje 5.2).

*Starejši (> 65 let)*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Kapsule Ortanol je priporočljivo vzeti zjutraj, po možnosti na prazen želodec (brez hrane), in jih zaužiti cele s pol kozarca vode. Kapsul se ne sme zgristi ali zdrobiti.

*Bolniki, ki težko požirajo, in otroci, ki lahko pijejo ali požirajo poltrdo hrano*

Bolnik lahko kapsulo odpre in njeno vsebino zaužije s pol kozarca vode, ali po premešanju vsebine z rahlo kislom tekočino, npr. sadnim sokom, čežano ali negazirano vodo. Bolnikom je treba naročiti, naj disperzijo zaužijejo takoj (ali v 30 minutah), naj jo tik pred pitjem vedno premešajo in jo nato poplaknejo s pol kozarca vode.

Druga možnost je, da bolnik vsebino kapsule poseša in kroglice pogoltne s pol kozarca vode. Gastrorezistentnih kroglic se ne sme žvečiti.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Tako kot drugih zaviralcev protonske črpalke se tudi omeprazola ne sme uporabljati hkrati z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru kakšnih skrb zbujajočih simptomov (npr. močnega nenamernega hujšanja, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na razjedo na želodcu ali ugotovljeni razjedi na želodcu je treba izključiti maligno bolezen. Pri maligni bolezni namreč zdravljenje lahko ublaži simptome in zakasni postavitev diagnoze.

Atazanavirja ni priporočljivo uporabljati hkrati z zaviralci protonske črpalke (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavirja in zaviralca protonske črpalke ni mogoče izogniti, sta priporočljiva natančen klinični nadzor (npr. virusnega bremena) ter povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja; odmerek omeprazola ne sme preseči 20 mg.

Kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi omeprazol zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšano telesno zalogo vitamina B12 ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo tega vitamina.

Omeprazol je zaviralec CYP2C19. Na začetku in na koncu zdravljenja z omeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidoogrelom in omeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Zaradi previdnosti je sočasno uporabo omeprazola in klopidoogrela treba odsvetovati.

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami, kakršne so *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

Bolnike je treba redno kontrolirati, tako kot med vsakim dolgotrajnim zdravljenjem; to še zlasti velja, če je zdravljenje daljše od 1 leta.

#### *Hipomagneziemija*

Poročali so o hudi hipomagneziemiji pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je omeprazol, najmanj tri mesece in v večini primerov eno leto. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in ventrikularna aritmija, vendar so lahko pritajeni in jih pogosto

spregledamo. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po dodajanju magnezija in prenehanju jemanja zaviralca protonske črpalke. Pri bolnikih, za katere se predvideva dolgotrajno zdravljenje ali ki jemljejo zaviralce protonske črpalke z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o meritvah koncentracije magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in v rednih presledkih med zdravljenjem.

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če se uporabljajo v velikih odmerkih in dlje časa (>1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših bolnikih ali ob prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10–40 %. Določen del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo prejemati ustrezno zdravljenje v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami, poskrbeti pa morajo tudi za zadosten vnos vitamina D in kalcija.

#### *Subakutni kožni eritematozni lupus (SCLE)*

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ortanol. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonske črpalke.

#### *Vpliv na laboratorijske preiskave*

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Ortanol (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

#### Pediatrična populacija

Nekateri otroci s kroničnimi boleznimi lahko potrebujejo dolgotrajno zdravljenje, čeprav to ni priporočljivo.

Zdravilo Ortanol vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Vpliv omeprazola na farmakokinetiko drugih učinkovin

#### Učinkovine z absorpcijo, odvisno od pH

Med zdravljenjem z omeprazolom lahko zmanjšana kislost v želodcu poveča ali zmanjša absorpcijo učinkovin, katerih absorpcija je odvisna od želodčnega pH.

### *Nelfinavir, atazanavir*

Med uporabo hkrati z omeprazolom se koncentracija nelfinavirja in atazanavirja v plazmi zmanjša.

Uporaba omeprazola hkrati z nelfinavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Uporaba omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšala povprečno izpostavljenost nelfinavirju za približno 40 % in povprečno izpostavljenost farmakološko aktivnemu presnovku M8 za približno 75 do 90 %. Medsebojno delovanje morda vključuje tudi zavrtje CYP2C19.

Uporaba omeprazola hkrati z atazanavirjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih zmanjšala izpostavljenost atazanavirju za 75 %. Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni izravnalo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Uporaba omeprazola (20 mg enkrat na dan) hkrati s 400 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih zmanjšala izpostavljenost atazanavirju za približno 30 % v primerjavi s 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan.

### *Digoksin*

Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 %. Redko je bila opisana toksičnost digoksina. Previdnost pa je potrebna v primeru uporabe velikih odmerkov omeprazola pri starejših bolnikih. V takšnih okoliščinah je treba intenzivneje terapevtsko kontrolirati digoksin.

### *Klopidogrel*

V navzkrižni klinični študiji so 5 dni uporabljali bodisi klopidogrel sam (polnilni odmerki 300 mg in potem 75 mg/dan) bodisi z omeprazolom (80 mg hkrati s klopidogrelom). Če sta bila klopidogrel in omeprazol uporabljena skupaj, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 46 % (1. dan) oz. 42 % (5. dan). Če sta bila klopidogrel in omeprazol uporabljena skupaj, se je povprečno zavrtje agregacije trombocitov (IPA) zmanjšalo za 47 % (24 ur) oz. 30 % (5. dan). Druga študija je pokazala, da uporaba klopidogrela in omeprazola ob različnem času ne prepreči njunega medsebojnega delovanja, ki je verjetno posledica zavrtja CYP2C19 z omeprazolom. Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke.

### *Druge učinkovine*

Absorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola in itrakonazola se bistveno zmanjša in to lahko poslabša klinično učinkovitost. Sočasni uporabi posakonazola in erlotiniba se je treba izogniti.

### *Učinkovine, ki se presnavljajo s CYP2C19*

Omeprazol je zmeren zaviralec CYP2C19, ki je glavni encim za presnovo omeprazola. Zaradi tega se lahko zmanjša presnova sočasno uporabljenih učinkovin, ki se prav tako presnavljajo s CYP2C19, in sistemska izpostavljenost tem snovem se poveča. Primeri takšnih zdravil so R-varfarin in drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam in fenitoin.



### *Cilostazol*

V navzkrižni študiji je omeprazol, uporabljen v 40-mg odmerkih pri zdravih preiskovancih, povečal  $C_{max}$  cilostazola za 18 % in njegovo AUC za 26 % ter  $C_{max}$  enega od njegovih aktivnih presnovkov za 29 % in AUC tega presnovka za 69 %.

### *Fenitoin*

Koncentracijo fenitoina v plazmi je priporočljivo kontrolirati prva dva tedna po začetku zdravljenja z omeprazolom; če je narejena prilagoditev odmerka fenitoina, je treba kontrolo in nadaljno prilagoditev odmerka narediti po koncu zdravljenja z omeprazolom.

### Neznan mehanizem

#### *Sakvinavir*

Uporaba omeprazola hkrati s sakvinavirjem/ritonavirjem je povzročila povečanje koncentracije sakvinavirja v plazmi do približno 70 %, a bolniki, okuženi s HIV, so to dobro prenašali.

#### *Takrolimus*

Opisano je, da hkratna uporaba omeprazola poveča koncentracijo takrolimusa v serumu. Intenzivneje je treba kontrolirati koncentracijo takrolimusa in delovanje ledvic (očistek kreatinina), odmerek takrolimusa pa prilagoditi, če je treba.

#### *Metotreksat*

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci protonske črpalke so poročali o zvišanju ravni metotreksata pri nekaterih bolnikih. Pri uporabi visokih odmerkov metotreksata je morda treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe omeprazola.

### Učinki drugih učinkovin na farmakokinetiko omeprazola

#### Zaviralci CYP2C19 in/ali CYP3A4

Omeprazol se presnovi s CYP2C19 in CYP3A4, zato lahko učinkovine, ki zavirajo CYP2C19 ali CYP3A4 (npr. klaritromicin in vorikonazol), povečajo koncentracijo omeprazola v serumu, ker zmanjšajo hitrost njegove presnove. Sočasno zdravljenje z vorikonazolom je več kot podvojilo izpostavljenost omeprazolu. A bolniki so velike odmerke omeprazola dobro prenašali in odmerka omeprazola na splošno ni treba prilagoditi. Pride pa prilagoditev v poštev pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali če je indicirano dolgotrajno zdravljenje.

#### Induktorji CYP2C19 in/ali CYP3A4

Učinkovine, ki inducirajo CYP2C19, CYP3A4 ali oba (npr. rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracijo omeprazola v serumu, ker povečajo hitrost njegove presnove.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Rezultati treh prospektivnih epidemioloških študij (več kot 1.000 izidov po izpostavljenosti) ne kažejo neželenih učinkov omeprazola na nosečnost ali na zdravje ploda ali novorojenčka. Omeprazol se lahko uporablja med nosečnostjo.

#### Dojenje

Omeprazol se izloča v materinem mleku, vendar ni verjetno, da bi med uporabo terapevtskih odmerkov vplival na otroka.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ni verjetno, da bi zdravilo Ortanol vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Pojavijo se lahko neželeni učinki, npr. omotica ali motnje vida (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki se jim to zgodi, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki (1 do 10 % bolnikov) so glavobol, bolečine v trebuhu, zaprtost, driska, flatulenca in navzea ali bruhanje.

##### Tabelarni pregled neželenih učinkov

V programu kliničnih preskušanj omeprazola in med njegovo uporabo po trženju so ugotovili (ali so posumili na) naslednje neželene učinke zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu (SOC). Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem/pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Redki:	levkopenija, trombocitopenija
Zelo redki:	agranulocitoza, pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Redki:	preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Redki:	hiponatriemija
Neznana:	hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Občasni:	nespečnost
Redki:	agitiranost, zmedenost, depresija, nerazpoloženost
Zelo redki:	agresivnost, halucinacije, utrujenost
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti:	glavobol
Občasni:	omotica, parestezije, zaspanost
Redki:	motnje okušanja
Zelo redki:	reverzibilno stanje dezorientacije

<b>Očesne bolezni</b>	
Redki:	zamegljen vid
Zelo redki:	ireverzibilne motnje vida (posamezni primeri, pri bolnikih v kritičnih stanjih, ki so prejeli omeprazol v intravenski injekciji, vendar vzročna povezanost ni dokazana)
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Občasni:	vrtočlavica
<b>Srčne bolezni</b>	
Zelo redki:	bolečine v prsnem košu (lahko podobne angina pectoris)
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Redki:	bronhospazem
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosti:	bolečine v trebuhu, zaprtost, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)
Redki:	suha usta, stomatitis, kandidoza prebavil, mikroskopski kolitis
Zelo redki:	poliploidna hipertrofija želodčne sluznice, ki se v večini primerov histološko ujema s t.i. žleznimi cistami, ki so benigne in reverzibilne
Neznana:	v prvih dveh tednih zdravljenja z omeprazolom se zvečajo serumske koncentracije gastrina, vendar se po prekinitvi zdravljenja spet normalizirajo
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Občasni:	zvišanje jetrnih encimov
Redki:	hepatitis z zlatenico ali brez nje
Zelo redki:	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih s predhodno boleznijo jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasni:	dermatitis, srbenje, izpuščaj, urtikarija
Redki:	alopecija, fotosenzibilnost
Zelo redki:	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Neznana:	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Občasni:	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
Redki:	artralgija, mialgija
Zelo redki:	šibkost mišic, rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>	
Redki:	intersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Zelo redki:	ginekomastija
Neznana:	motnje potence
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasni:	splošno slabo počutje, periferni edemi
Redki:	močnejše znojenje

### Pediatrična populacija

Varnost omeprazola so ocenili pri skupaj 310 otrocih, starih od 0 do 16 let z boleznijo zaradi kisline. Na voljo so nezadostni podatki o dolgoročni varnosti, zbrani pri 46

otročih, ki so v klinični študiji zaradi hudega erozivnega ezofagitisa dobivali vzdrževalno zdravljenje z omeprazolom do 749 dni. Značilnosti neželenih učinkov so bile na splošno enake kot pri odraslih med kratkotrajnim in dolgotrajnim zdravljenjem. Dolgoročnih podatkov o učinkih zdravljenja z omeprazolom na puberteto in rast ni.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O učinkih prevelikega odmerjanja omeprazola pri človeku je malo informacij. V literaturi so bili opisani odmerki do 560 mg in obstajajo občasna poročila o posamičnih odmerkih do 2.400 mg omeprazola (to je 120-kratni običajni priporočeni klinični odmerek). Opisane so bile navzea, bruhanje, omotica, bolečine v trebuhu, driska in glavobol. Prav tako so bile v posameznih primerih opisane apatija, depresija in zmedenost.

Opisani simptomi so bili prehodni in poročali niso o nobenem resnem izidu. Hitrost odstranjevanja se z naraščanjem odmerkov ni spremenila (kinetika prvega reda). Če je zdravljenje potrebno, je simptomatsko.

## **5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (gerb), zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC01

#### Mehanizem delovanja

Omeprazol, ki je racemna mešanica dveh enantiomerov, zmanjša izločanje želodčne kisline z zelo usmerjenim mehanizmom delovanja. Je specifičen zaviralec kislinske črpalke v parietalnih celicah. Deluje hitro in omogoča nadzor z reverzibilnim zavrtjem izločanja želodčne kisline z odmerjanjem enkrat na dan.

Omeprazol je šibka baza. V močno kislem okolju znotrajceličnih kanalčkov znotraj parietalnih celic se koncentrira in pretvori v aktivno obliko ter zavira encim H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-

ATPazo – kislinsko črpalko. Ta učinek na zadnjo stopnjo nastajanja želodčne kisline je odvisen od odmerka in omogoča izredno učinkovito zavrtje bazalnega in stimuliranega izločanja kisline, ne glede na dražljaj.

#### Farmakodinamični učinki

Vse opažene farmakodinamične učinke je mogoče pojasniti z učinkom omeprazola na izločanje kisline.

#### *Vpliv na izločanje želodčne kisline*

Peroralna uporaba omeprazola enkrat na dan omogoča hitro in učinkovito zavrtje izločanja želodčne kisline podnevi in ponoči; največji učinek doseže po 4 dneh zdravljenja. Z odmerkom 20 mg omeprazola se potem pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku ohrani povprečno vsaj 80 % zmanjšanje 24-urne želodčne kislosti; pri tem je povprečno zmanjšanje največjega izločanja kisline po stimulaciji s pentagastrinom 24 ur po uporabi zdravila približno 70 %.

Peroralna uporaba 20 mg omeprazola pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku ohrani želodčni pH  $\geq 3$  povprečno 17 ur 24-urnega obdobja.

Omeprazol zmanjša izločanje kisline in kislost v želodcu in tako pri bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo od odmerka odvisno zmanjša/normalizira izpostavljenost požiralnika kislini. Zavrtje izločanja kisline je povezano s površino pod krivuljo plazemske koncentracije omeprazola po času (AUC) in ne z dejansko koncentracijo v plazmi ob določenem času.

Med zdravljenjem z omeprazolom niso opazili tahifilaksije.

#### *Učinek na *H. pylori**

*H. pylori* je povezan s peptično ulkusno boleznijo, vključno z ulkusno boleznijo na dvanajstniku in želodcu. *H. pylori* je eden glavnih dejavnikov za nastanek gastritisa. *H. pylori* in želodčna kislina sta med glavnimi dejavniki za pojav peptične ulkusne bolezni. *H. pylori* je eden glavnih dejavnikov za nastanek atrofičnega gastritisa, ki povečuje tveganje za pojav raka na želodcu.

Pri bolnikih s peptičnimi razjedami odpravo *H. pylori* z omeprazolom in antimikrobnimi zdravili spremljajo veliki deleži ozdravitev in dolgotrajnih remisij.

Dvotirna zdravljenja so preizkusili, a so se izkazala za manj učinkovita od tritirnih. Vendar lahko pridejo v poštev, če zaradi znane preobčutljivosti ni mogoče uporabiti nobene tritirne kombinacije.

#### *Drugi učinki, povezani z zavrtjem kisline*

Med dolgotrajnim zdravljenjem je bilo opisano nekoliko pogostejše pojavljanje želodčnih glandularnih cist. Te spremembe so fiziološka posledica izrazito zavrtega izločanja želodčne kisline, so benigne in po vsem sodeč reverzibilne.

Zmanjšana želodčna kislost zaradi kakršnega koli vzroka, vključno z zaviralci protonske črpalke, v želodcu poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zdravili za zmanjševanje kisline lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami *Salmonella* in *Campylobacter*.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

### Pediatrična uporaba

V nekontrolirani študiji pri otrocih (starih od 1 do 16 let) s hudim refluksnim ezofagitisom je omeprazol v odmerkih od 0,7 do 1,4 mg/kg izboljšal stopnjo ezofagitisa v 90 % primerov ter je bistveno zmanjšal simptome refluxa. V enojno slepi študiji so otroke, stare od 0 do 24 mesecev, ki so imeli klinično ugotovljeno gastroezofagealno reflukšno bolezen, zdravili z 0,5, 1,0 ali 1,5 mg omeprazola/kg. Pogostnost pojavov bruhanja ali regurgitacije se je po 8 tednih zdravljenja zmanjšala za 50 %, ne glede na odmerek.

### *Odprava *H. pylori* pri otrocih*

Randomizirana, dvojno slepa študija (Héliotova študija) je pokazala, da je omeprazol v kombinaciji z dvema antibiotikoma (amoksicilinom in klaritromicinom) varna in učinkovita terapija okužbe s *H. pylori* pri otrocih z gastritisom, starih 4 leta ali več: delež odprave *H. pylori*: 74,2 % (23/31 bolnikov) s kombinacijo omeprazol + amoksicilin + klaritromicin in 9,4 % (3/32 bolnikov) s kombinacijo amoksicilin + klaritromicin. Niso pa ugotovili klinične koristi, kar zadeva dispeptične simptome. Ta študija ni prinesla nobenih informacij o otrocih, mlajših od 4 let.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Omeprazol in magnezijev omeprazolat sta kislinosko labilna, zato se peroralno uporabljata v gastrorezistentnih zrnih v kapsulah ali tabletah. Absorpcija omeprazola je hitra, največjo koncentracijo v plazmi pa doseže približno 1 do 2 uri po odmerku. Absorpcija omeprazola poteka v tankem črevesu in je po navadi dokončana v 3 do 6 urah. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost. Sistemska uporabnost (biološka uporabnost) po enem peroralnem odmerku omeprazola je približno 40 %. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan se biološka uporabnost poveča na približno 60 %.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve pri zdravih preiskovancih je približno 0,3 l/kg telesne mase.

Omeprazol je 97 % vezan na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Omeprazol se povsem presnovi s sistemom citokroma P450 (CYP). Glavni del njegove presnove je odvisen od polimorfno izraženega CYP2C19; ta je odgovoren za nastanek hidroksiomeprazola, glavnega presnovka v plazmi. Preostali del je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4; ta je odgovorna za nastanek omeprazolsulfona. Zaradi velike afinitete omeprazola za CYP2C19 obstaja možnost

kompetitivne inhibicije in presnovnega medsebojnega delovanja z drugimi substrati CYP2C19. Toda zaradi majhne afinitete za CYP3A4, omeprazol nima potenciala za zavrtje presnove drugih substratov CYP3A4. Poleg tega omeprazol ne zavira glavnih encimov CYP.

Približno 3 % populacije belcev in od 15 do 20 % azijske populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabi presnavljalci. Pri takšnih osebah presnovo omeprazola verjetno v glavnem katalizira CYP3A4. Po večkratni uporabi 20 mg omeprazola enkrat na dan je bila povprečna AUC pri slabih presnavljalcih približno 5- do 10-krat večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobrih presnavljalcih). Za 3- do 5-krat je bila večja tudi povprečna največja koncentracija v plazmi. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje omeprazola.

#### Izločanje

Eliminacijski razpolovni čas omeprazola v plazmi je po navadi krajši od ene ure, tako po enkratni kot po večkratni peroralni uporabi enkrat na dan. Omeprazol se med odmerki povsem odstrani iz plazme in se med uporabo enkrat na dan ne kopiči. Skoraj 80 % peroralnega odmerka omeprazola se izloči v obliki presnovkov v urinu, preostanek pa v blatu; vsebnost v blatu izvira predvsem iz izločanja v žolču.

#### Linearnost/nelinearnost

AUC omeprazola se s ponavljajočo uporabo povečuje. Povečanje je odvisno od odmerka in povzroči nelinearno povezanost med odmerkom in AUC po večkratni uporabi. Ta odvisnost od časa in odmerka je posledica manjše presnove prvega prehoda in sistemskega očistka omeprazola; vzrok je verjetno zavrtje encima CYP2C19 z omeprazolom in/ali njegovimi presnovki (npr. s sulfonom). Kot je ugotovljeno, noben presnovek ne vpliva na izločanje želodčne kisline.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter je presnova omeprazola okvarjena in posledica je povečanje AUC. Omeprazol med uporabo enkrat na dan ni pokazal težnje h kopičenju.

##### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Farmakokinetika omeprazola, vključno s sistemsko biološko uporabnostjo in hitrostjo odstranjevanja, pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ni spremenjena.

##### *Starejši*

Hitrost presnove omeprazola je pri starejših osebah (od 75 do 79 let) nekoliko manjša.

##### *Pediatrična populacija*

Med uporabo priporočenih odmerkov pri otrocih, starejših od enega leta, je bila koncentracija v plazmi podobna kot pri odraslih. Zaradi majhne sposobnosti za presnovo omeprazola je očistek omeprazola pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, majhen.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vse življenjskih študijah na podganah, ki so dobivale omeprazol, so opažali hiperplazijo želodčnih celic ECL in karcinoide. Te spremembe so posledica trajne hipergastrinemije zaradi zavrtja kisline. Podobni so bili izsledki po zdravljenju z antagonistami receptorjev H<sub>2</sub>, zaviralci protonske črpalke in po delni fundektomiji. Te spremembe torej niso posledica neposrednega učinka katere koli učinkovine.

## 6 FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Vsebina kapsule:

sladkorne kroglice (saharoza in škrob)

hipromeloza (E464)

natrijev lavrilsulfat

magnezijev oksid, težki (E530)

povidon K25

smukec

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata 1:1 (30 % vodna disperzija)

trietilcitrat

magnezijev stearat

#### **Ortanol 10 mg trde kapsule**

##### Ovojnica kapsule:

želatina

voda

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

vsebuje lahko tudi črni železov oksid (E172)

#### **Ortanol 20 mg trde kapsule**

##### Ovojnica kapsule:

želatina

voda

titanov dioksid (E171)

#### **Ortanol 40 mg trde kapsule**

##### Ovojnica kapsule:

želatina

voda

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

vsebuje lahko tudi črni železov oksid (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti



Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjuje pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Škatla s 7, 14 ali 28 trdimi kapsulami v Alu/Alu pretisnem omotu. En pretisni omot vsebuje 7 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

## **8 ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/01192/001-009

## **9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 21.05.2010 (10 mg in 40 mg), 20.09.2011 (20 mg)

## **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20. 2. 2019