

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ortanol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška za raztopino za injiciranje vsebuje natrijev omeprazol kar ustreza 40 mg omeprazola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek za raztopino za injiciranje je bel do belkast prah.  
Vehikel za raztopino za injiciranje je bistra raztopina.

Pripravljena raztopina ima pH okrog 8,6.

Pripravljena raztopina, razredčena z vodo v razmerju 1:1, ima osmolarnost okrog 1,128 osmol/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ortanol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje za intravensko uporabo je indicirano kot alternativno zdravljenje peroralnim pripravkom pri naslednjih indikacijah:

Odrasli:

- Zdravljenje razjed dvanajstnika
- Preprečevanje ponovitve razjed dvanajstnika
- Zdravljenje razjed želodca
- Preprečevanje ponovitev razjed želodca
- V kombinaciji z ustreznimi antibiotiki eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri bolnikih s peptičnimi razjedami
- Zdravljenje razjed želodca in dvanajstnika, povezanih z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil
- Preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika, povezanih z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih s tveganjem
- Zdravljenje refluksnega ezofagitisa
- Dolgotrajno obvladovanje bolnikov z ozdravljenim refluksnim ezofagitisom
- Zdravljenje simptomatske gastro-ezofagealne refluksne bolezni
- Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

*Kot alternativa peroralnemu zdravljenju*

Pri bolnikih, pri katerih je uporaba peroralnih zdravil neprimerna, je priporočljivo zdravljenje z zdravilom Ortanol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje enkrat na dan. Pri bolnikih s Zollinger-Ellisonovim sindromom priporočeni intravensko uporabljeni začetni odmerek zdravila Ortanol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje znaša 60 mg na dan. Lahko bi bili potrebni večji dnevni odmerki, odmerek pa je treba prilagoditi posameznemu bolniku. V primeru, da odmerek preseže 60 mg na dan, je treba odmerek razdeliti in ga dati dvakrat na dan.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter lahko zadošča dnevni odmerek 10 do 20 mg (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši bolniki (> 65 let)*

Prilagajanje odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Z intravensko uporabo zdravila Ortanol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje pri otrocih je malo izkušenj.

#### Način uporabe

Zdravilo Ortanol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje se sme uporabiti le v intravenski injekciji in se ga ne sme dodajati raztopinam za infundiranje. Po pripravi zdravila za uporabo je treba injekcijo dajati počasi v času najmanj 2,5 minut z največjo hitrostjo 4 ml na minuto. Za navodila o pripravi (rekonstituciji) zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za omeprazol, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Omeprazola se, tako kot drugih zaviralcev protonske črpalke, ne sme uporabljati sočasno z nelfinavirom (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi**

V primeru kakršnih skrb zbujajočih simptomov (npr. močnega nenamernega hujšanja, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in v primeru prisotnosti razjede želodca ali suma o njenem obstoju, je treba izključiti prisotnost malignega obolenja, saj lahko zdravljenje ublaži simptome in odloži njegovo diagnosticiranje.

Sočasna uporaba atazanavira z zaviralci protonske črpalke ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če se presodi, da je neizogibno treba uporabiti atazanavir hkrati z zaviralcem protonske črpalke, sta priporočljiva skrbno klinično spremljanje (npr. obremenitve z virusom) ter povečanje odmerka atazanavira na 400 mg skupaj s 100 mg ritonavira; odmerek omeprazola ne sme preseči 20 mg.

Omeprazol, tako kot vsa zdravila, ki zavrejo izločanje kisline, lahko zmanjša absorbcijo vitamina B<sub>12</sub> (cianokobalamina) zaradi hipo- ali aklorhidrije. To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi zalogami v telesu ali dejavniki tveganja za zmanjšanje absorbcije vitamina B<sub>12</sub> pri dolgotrajnem zdravljenju.

Omeprazol je zaviralec CYP2C19. Ob začenjanju ali zaključevanju zdravljenja z omeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnih delovanj z zdravili, ki se presnavljajo preko CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidogrelom in omeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Kot previdnostni ukrep se je treba izogibati sočasne uporabe omeprazola in klopidogrela.

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke ima lahko za posledico malo povečano tveganje za pojav okužb v prebavilih, kot sta na primer *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

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, krči, omotičnost 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 z zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o meritvah ravni 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 prepoznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10–40 odstotkov. 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.

#### *Vpliv na rezultate laboratorijskih preiskav*

Povišana koncentracija kromogranina A (CgA) lahko vpliva na preiskave za neuroendokrine tumorje. Da bi se izognili temu vplivu, je potrebno najmanj pet dni pred preiskavo CgA prekiniti zdravljenje z omeprazolom.

Tako kot pri vseh dolgo časa trajajočih zdravljenjih, še zlasti, če tako zdravljenje traja več kot eno leto, je treba bolnike redno kontrolirati.

To zdravilo je praktično 'brez natrija'. Skupna količina natrija (Na<sup>+</sup>) v rekonstituirani raztopini je manj kot 1 mmol (23 mg) na 40 mg odmerka.

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

### Vplivi omeprazola na farmakokinetiko drugih zdravilnih učinkovin

#### Zdravilne učinkovine katerih absorbcija je odvisna od pH

Zmanjšana kislost v želodcu med zdravljenjem z omeprazolom lahko poveča ali zmanjša absorbcijo zdravilnih učinkovin, katerih absorbcija je odvisna od pH v želodcu.

#### *Nelfinavir, atazanavir*

Koncentracije nelfinavira in atazanavira v plazmi se v primeru sočasnega dajanja omeprazola zmanjšajo.

Sočasno dajanje omeprazola skupaj z nelfinavirom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšalo povprečno izpostavljenost

nelfinaviru za približno 40 % in povprečno izpostavljenost farmakološko aktivnemu presnovku M8 za približno 75 do 90 %. Pri medsebojnem delovanju je lahko vpleteno tudi zaviranje CYP2C19.

Sočasno dajanje omeprazola skupaj z atazanavirom ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4). Sočasno dajanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira zdravim prostovoljcem je imelo za posledico 75 % zmanjšanje izpostavljenosti atazanaviru. Povečanje odmerka atazanavira na 400 mg ni nadomestilo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanaviru. Sočasno dajanje omeprazola (20 mg enkrat na dan) skupaj s 400 mg atazanavira/100 mg ritonavira zdravim prostovoljcem je imelo za posledico približno 30 % zmanjšanje izpostavljenosti atazanaviru v primerjavi z dajanjem 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira enkrat na dan.

#### *Digoksin*

Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih osebah povzročilo povečanje biološke uporabnosti digoksina za 10 %. O toksičnosti digoksina so poročali redko. Kljub temu pa je potrebna previdnost, kadar se omeprazol v velikih odmerkih uporablja pri starejših bolnikih. Spremljanje zdravljenja z digoksinom mora biti v tem primeru okrepljeno.

#### *Klopidogrel*

Rezultati študij pri zdravih preiskovancih kažejo na farmakokinetično (PK)/farmakodinamično (PD) medsebojno delovanje med klopidogrelom (300 mg začetni odmerek/75 mg dnevni vzdrževalni odmerek) in omeprazolom (80 mg na dan peroralno), kar zmanjša izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za povprečno 46 % in zmanjša največje zavrtje agregacije trombocitov (povzročeno z ADP) za povprečno 16 %.

Na podlagi opazovanj in kliničnih študij poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic PK/PD medsebojnega delovanja omeprazola z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov. Zaradi previdnosti se je sočasni uporabi klopidogrela treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

#### *Druge zdravilne učinkovine*

Absorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola in itraconazola je znatno zmanjšana in na ta način je klinična učinkovitost lahko zmanjšana. Sočasni uporabi posakonazola in erlotiniba se je treba izogibati.

#### Zdravilne učinkovine, ki se presnavljajo s CYP2C19

Omeprazol je zmeren zaviralec CYP2C19 in je najpomembnejšega encima, ki presnavlja omeprazol. Potemtakem je lahko presnavljanje zdravilnih učinkovin, ki se prav tako presnavljajo s CYP2C19, zmanjšano, sistemska izpostavljenost tem snovem pa se lahko poveča. Primeri takih zdravil so R-varfarin in drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam in fenitoin.

#### *Cilostazol*

Omeprazol, ki so ga v navzkrižni študiji v 40 mg odmerkih dajali zdravim osebam, je povečal vrednost  $C_{maks}$  in AUC pri cilostazolu za 18 % oziroma 26 %, vrednosti enega od njegovih aktivnih presnovkov pa za 29 % oziroma 69 %.

#### *Fenitoin*

V prvih dveh tednih po začetku zdravljenja z omeprazolom je priporočljivo spremljanje koncentracije fenitoina v plazmi. Če se izvede prilagoditev odmerka fenitoina, pa je potrebno spremljanje in ponovna prilagoditev odmerka po zaključku zdravljenja z omeprazolom.

#### Neznan mehanizem

#### *Sakvinavir*

Sočasno dajanje omeprazola skupaj s sakvinavirom/ritonavirovom je imelo za posledico povečane ravni sakvinavira v plazmi do približno 70 %, pri tem pa so bolniki, okuženi s HIV, zdravljenje dobro prenašali.

### *Takrolimus*

Poročali so, da je sočasno dajanje omeprazola povečalo ravni takrolimusa v serumu. Izvajati je treba okrepljen nadzor koncentracij takrolimusa, kot tudi delovanje ledvic (očistek kreatinina), odmerki takrolimusa pa prilagoditi, če je potrebno.

### *Metotreksat*

Pri sočasni uporabi metotreksata z zaviralci protonske črpalke so poročali o povišanih koncentracijah metotreksata pri nekaterih bolnikih. Pri uporabi visokih odmerkov metotreksata je potrebno premisliti o začasni prekinitvi uporabe omeprazola.

## Vplivi drugih zdravilnih učinkovin na farmakokinetiko omeprazola

### Zaviralci CYP2C19 in/ali CYP3A4

Ker se omeprazol presnavlja s CYP2C19 in CYP3A4, lahko zdravilne učinkovine, za katere je znano, da zavirajo CYP2C19 ali CYP3A4 (kot so klaritromicin in vorikonazol) privedejo do povečanih ravni omeprazola v serumu zaradi zmanjšanja hitrosti presnavljanja omeprazola. Sočasno zdravljenje z vorikonazolom je imelo za posledico, da se je izpostavljanje omeprazolu več kot podvojilo. Ker so bolniki velike odmerke omeprazola dobro prenašali, prilagajanje odmerkov omeprazola na splošno ni potrebno. Kljub temu pa bi bilo treba premisliti o prilagoditvi odmerka pri bolnikih z zelo močno zmanjšanim delovanjem jeter in kadar je indicirano dolgotrajno zdravljenje.

### Induktorji CYP2C19 in/ali CYP3A4

Zdravilne učinkovine, za katere je znano, da inducirajo CYP2C19 ali CYP3A4 oziroma oba encima (kot sta rifampicin in šentjanževka), lahko privedejo do zmanjšanih koncentracij omeprazola v serumu zaradi povečanja hitrosti presnavljanja omeprazola.

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

### Nosečnost

Rezultati treh perspektivnih epidemioloških študij (več kot 1000 izidov, pri katerih je bila prisotna izpostavljenost) ne nakazujejo neželenih učinkov omeprazola na nosečnost oziroma na zdravje ploda/novorojenčka. Omeprazol se med nosečnostjo lahko uporablja.

### Dojenje

Omeprazol se izloča v materino mleko, vendar ni verjetno, da bi vplival na otroka, če se uporabljajo terapevtski odmerki.

### Plodnost

Študije na živalih, v katerih so uporabljali racemno zmes omeprazola, niso pokazale vplivov na plodnost.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Malo verjetno je, da bi zdravilo Ortanol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje vplivalo na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Lahko pride do pojava neželenih učinkov, kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če pri bolniku do tega pride, ne sme voziti ali upravljati s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejši neželeni učinki (pojavljajo se pri 1 do 10 % bolnikov) so glavobol, bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, napenjanje in navzea ter bruhanje.

V programu kliničnih preizkušanj za omeprazol in v obdobju trženja so ugotovili naslednje neželene učinke oziroma je obstajal sum zanje. Pri nobenem niso ugotovili, da bi bil odvisen od odmerka.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja in po organskih sistemih. Skupine z določeno pogostnostjo pojavljanja so določene ob upoštevanju naslednjega dogovora: Zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), Pogosto ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), Občasno ( $\geq 1/1.000$  to  $< 1/100$ ), Redko ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ), Zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznan pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistem/pogostnost pojavljanja</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Redko:	Levkopenija, trombocitopenija
Zelo redko:	Agranulocitoza, pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Redko:	Preobčutljivostne reakcije npr. povišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Redko:	Hiponatriemija
Neznano:	Hipomagneziemija; huda hipomagneziemija lahko vodi v hipokalcemijo; hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	
Občasno:	Nespečnost
Redko:	Vznemirjenost, zmedenost, depresija
Zelo redko:	Napadalnost, halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosto:	Glavobol
Občasno:	Vrtoglavica, parestezija, zaspanost
Redko:	Motnje v zaznavanju okusa
<b>Očesne bolezni</b>	
Redko:	Zamegljen vid
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
Občasno:	Vertigo
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Redko:	Bronhospazem
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosto:	Bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, napenjanje, navzea/bruhanje
Redko:	Suha usta, stomatitis, kandidoza v prebavilih
Neznano:	Mikroskopski kolitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Občasno:	Povečane ravni jetrnih encimov
Redko:	Hepatitis z zlatenico ali brez nje
Zelo redko:	Odpoved delovanja jeter, encefalopatija pri bolnikih s predhodnim obolenjem jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasno:	Dermatitis, srbenje, kožni izpuščaji, koprivnica
Redko:	Alopecija, preobčutljivost na svetlobo
Zelo redko:	Multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
Občasno:	Zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4.)
Redko:	Artralgiya, mialgiya

Zelo redko:	Oslablost mišic
<b>Bolezni sečil</b>	
Redko:	Intersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Zelo redko:	Ginekomastija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Občasno:	Splošno slabo počutje, edemi na periferiji
Redko:	Okrepljeno znojenje

V posameznih primerih so navajali ireverzibilne okvare vida pri hudo bolnih bolnikih, ki so dobivali intravenske injekcije omeprazola, še zlasti v visokih odmerkih, vendar vzročne povezave niso ugotovili.

#### 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

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

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O učinkih prevelikega odmerjanja omeprazola pri ljudeh so na voljo omejeni podatki. V literaturi so bili opisani odmerki do 560 mg, občasno pa so se pojavljala tudi poročila, da so enkratni peroralni odmerki dosegli do 2.400 mg omeprazola (120-kratnik običajnega priporočenega kliničnega odmerka). Poročali so o navzei, bruhanju, omotici, bolečinah v trebuhu, driski in glavobolu. V posameznih primerih so bili opisani tudi apatija, depresija in zmedenost.

Opisani simptomi so bili prehodni in niso poročali o nikakršnih resnih posledicah. Hitrost odstranjevanja iz telesa je ostala pri naraščajočih odmerkih nespremenjena (kinetika prvega reda). Zdravljenje, če je potrebno, je simptomatsko.

V kliničnih preizkušanjih intravenski odmerki do 270 mg v enem samem dnevu in do 650 mg v časovnem obdobju treh dni niso povzročili nobenih neželenih učinkov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci protonske črpalke.

ATC oznaka: A02BC01

#### Mehanizem delovanja

Omeprazol, racemična zmes dveh enantiomerov, zmanjšuje izločanje želodčne kisline z zelo usmerjenim mehanizmom delovanja, ki deluje na zelo natančno določenem mestu. Je specifičen zaviralec kislinske črpalke v parietalnih celicah. Je hitro delujoč, nadzor pa ob enkratnem dnevnem odmerku zagotavlja preko reverzibilnega zaviranja izločanja kisline v želodcu.

Omeprazol je šibka baza in se koncentrira in pretvori v aktivno obliko v močno kislem okolju znotrajceličnih kanalčkov v parietalnih celicah, kjer zavira encim H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPazo – kislinsko

črpalko. Ta učinek na končno stopnjo procesa nastajanja želodčne kisline je odvisen od odmerka in omogoča zelo učinkovito zavrtje tako bazalnega izločanja kisline kot tudi izzvanega izločanja kisline, neglede na dražljaj.

#### Farmakodinamični učinki

Vse opažane farmakodinamične učinke je mogoče razložiti z vplivom omeprazola na izločanje kisline.

#### *Učinek na izločanje želodčne kisline*

Intravensko dani omeprazol povzroči od odmerka odvisno zavrtje izločanja želodčne kisline pri ljudeh. Da bi takoj dosegli podobno zmanjšanje kislosti v želodcu kot po ponavljajočih se 20 mg peroralnih odmerkih, je priporočljivo dati prvi intravenski odmerek v velikosti 40 mg. To ima za posledico takojšnje zmanjšanje kislosti v želodcu in povprečno zmanjšanje v obdobju 24 ur za približno 90 % tako po i.v. injiciranju kot po i.v. infundiranju.

Zavrtje izločanja kisline je povezano s površino pod krivuljo plazemska koncentracija-čas (AUC) omeprazola in ne z dejansko koncentracijo v plazmi ob določenem času.

Med zdravljenjem z omeprazolom niso opazili tahifilaksije.

#### *Učinek na H. pylori*

*H. pylori* je povezana s peptično razjedo, vključno z razjedo dvanajstnika in razjedo želodca. *H. pylori* je najpomembnejši dejavnik pri razvoju gastritisa. *H. pylori* je skupaj z želodčno kislino glavni dejavnik pri razvoju peptične razjede. *H. pylori* je glavni dejavnik pri razvoju atrofičnega gastritisa, ki je povezan s povečanim tveganjem za razvoj rakavega obolenja želodca.

Odprava *H. pylori* z omeprazolom in protimikrobnimi zdravili je povezana z visokimi deleži ozdravitvev in dolgotrajno remisijo peptičnih razjed.

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

Med dolgotrajnim zdravljenjem so nekoliko pogosteje poročali o cistah želodčnih žlez. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zavrtja izločanja kisline, so benigne in zdi se, da so reverzibilne.

Zmanjšanje kislosti v želodcu iz katerega koli vzroka, vključujoč zaviralce protonske črpalke, poveča število želodčnih bakterij, ki se običajno nahajajo v prebavnem traktu. Zdravljenje z zdravili, ki zmanjšujejo kislost, ima lahko za posledico malo povečano tveganje za pojav okužb v prebavilih, kot so *Salmonella* in *Campylobacter*.

Med zdravljenjem z zdravili, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, se kot odgovor na zmanjšano izločanje želodčne kisline poveča koncentracija gastrina v serumu. Zaradi zmanjšane kislosti v želodcu pride tudi do povišanih vrednosti CgA. Zvišana koncentracija CgA lahko ovira preiskave za nevroendokrine tumorje. Literaturna poročila kažejo, da je zdravljenje z zaviralci protonske črpalke potrebno prekiniti vsaj 5 dni pred meritvami CgA. Če se koncentraciji CgA in gastrina po 5 dneh ne normalizirata, je meritve potrebno ponoviti 14 dni po prenehanju zdravljenja z omeprazolom. Pri nekaterih pacientih (tako pri otrocih, kot tudi pri odraslih) so pri dolgotrajnem zdravljenju z omeprazolom opazili povečano število celic ECL, kar je lahko povezano s povečano serumsko koncentracijo gastrina. Ti podatki nimajo nobenega kliničnega pomena.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve pri zdravih osebah znaša približno 0,3 l/kg telesne mase. Delež omeprazola, vezanega na beljakovine v plazmi, znaša 97 %.



### Biotransformacija

Omeprazol se v celoti presnovi s sistemom citokroma P450 (CYP). Največji del njegovega presnavljanja je odvisen od polimorfno izraženega CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksiomeprazola, najpomembnejšega presnovka v plazmi. Preostali del je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo omeprazolsulfona. Kot posledica velike afinitete omeprazola za CYP2C19 obstaja možnost kompetitivnega zavrtja in presnovnega medsebojnega delovanja med enim in drugim zdravilom z drugimi substrati za CYP2C19. Vendar pa zaradi majhne afinitete za CYP3A4 omeprazol ne more zavirati presnavljanja drugih substratov CYP3A4. Poleg tega omeprazol nima zaviralnega učinka na glavne CYP encime.

Približno 3 % pripadnikov bele rase in 15 % do 20 % azijske populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19, zato se jih označuje kot osebe s šibkim presnavljanjem. Pri takih osebah se presnavljanje omeprazola katalizira predvsem s CYP3A4. Po ponavljajočih se dajanjih 20 mg omeprazola enkrat dnevno je bila povprečna vrednost AUC 5- do 10-krat večja pri osebah s šibkim presnavljanjem kot pa pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (osebe z ekstenzivnim presnavljanjem). Tudi povprečne največje koncentracije v plazmi so bile večje in sicer za 3- do 5-krat. Te ugotovitve nimajo nikakršnih posledic za odmerjanje omeprazola.

### Izločanje

Skupni očistek iz plazme znaša približno 30–40 l/uro po enkratnem odmerku. Razpolovni čas izločanja omeprazola iz plazme je običajno krajši od ene ure tako po enkratnem odmerku kot po ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan. Omeprazol se med posameznimi odmerki v celoti izloči iz plazme. Skoraj 80 % odmerka omeprazola se izloči v obliki presnovkov s sečem, preostanek pa z blatom, pri čemer izvira predvsem iz izločanja žolča.

AUC omeprazola se povečuje po ponavljajočih se dajanjih zaradi zmanjšanja sistemskega očistka, kar je verjetno posledica zavrtja encima CYP2C19 z omeprazolom in/ali njegovimi presnovki (npr. sulfon).

Ugotovili so, da noben presnovek nima vpliva na izločanje želodčne kisline.

### *Okvara jeter*

Presnavljanje omeprazola pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter je zmanjšano, kar ima za posledico povečanje AUC. Omeprazol pri odmerjanju enkrat dnevno ni pokazal nikakršne nagnjenosti h kopičenju.

*Okvara ledvic* Farmakokinetika omeprazola, vključno s sistemsko biološko uporabnostjo in hitrostjo izločanja, ostaja pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic nespremenjena.

### *Starejši bolniki*

Hitrost presnavljanja omeprazola je pri starejših osebah (v starosti 75-79 let) nekoliko zmanjšana.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah na podganah, ki so jim doživljensko dajali omeprazol, so opažali hiperplazijo želodčnih ECL celic in karcinoide. Te spremembe so posledica trajne hipergastrinemije kot posledice zavrtja izločanja kisline. Do podobnih ugotovitev so prišli po dajanju antagonistov H<sub>2</sub>-receptorjev, zaviralcev protonske črpalke in po delni fundektomiji. Potemtakem te spremembe niso posledica neposrednega vpliva nobene posamezne zdravilne učinkovine.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Prašek za raztopino za injiciranje:  
natrijev hidroksid

Vehikel za raztopino za injiciranje:  
makrogol 400,  
citronska kislina monohidrat,  
voda za injekcije.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Ortanol 40 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen z vehiklom za injiciranje, ki je omenjen v poglavju 6.6. Rekonstituiranega pripravka se ne sme mešati z drugimi zdravili.

## 6.3 Rok uporabnosti

Prašek za raztopino za injiciranje: 2 leti  
Topilo za pripravo raztopine za injiciranje: 3 leta  
Rekonstituirana raztopina: 4 ure, če jo hranimo pri temperaturi do 25 °C.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje: shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini, da zagotovite zaščito pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

**Dokazano je bilo, da je za uporabo pripravljena raztopina kemijsko in fizikalno obstojna 4 ure pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če priprava raztopine ni potekala v nadzorovanih in aseptičnih razmerah.**

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek za raztopino za injiciranje:  
10 ml brezbarvna steklena viala tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko s propilensko zaporko.

Vehikel za raztopino za injiciranje:  
10 ml brezbarvna steklena ampula tipa I.

Velikosti pakiranja: 1, 5 ali 10.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Eno vialo praška za raztopino za injiciranje je treba zmešati z eno ampulo, ki vsebuje 10 ml vehikla za raztopino za injiciranje. Nastati mora bistra raztopina. Omeprazol prašek za injekcije se sme raztopiti samo v priloženem vehiklu za injiciranje. Ne sme se uporabiti nobeno drugo topilo za intravensko injiciranje.

Zdravila ne smete uporabiti, če so v rekonstituirani raztopini prisotni delci.

Rekonstituirana raztopina je le za enkratno uporabo.

Neporabljeno 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. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/07/01924/001 (1 viala)

H/07/01924/002 (5 vial)

H/07/01924/003 (10 vial)

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

Datum prve odobritve: 17.08.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 21.03.2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12.07.2015