

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ulzol 10 mg trde gastrozistentne kapsule
Ulzol 20 mg trde gastrozistentne kapsule
Ulzol 40 mg trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ulzol 10 mg kapsule: ena kapsula vsebuje 10 mg omeprazola.
Ulzol 20 mg kapsule: ena kapsula vsebuje 20 mg omeprazola.
Ulzol 40 mg kapsule: ena kapsula vsebuje 40 mg omeprazola.

Pomožne snovi: saharoza.

Ena 10 mg kapsula vsebuje 51 do 58 mg saharoze.

Ena 20 mg kapsula vsebuje 102 do 116 mg saharoze.

Ena 40 mg kapsula vsebuje 203 do 233 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrozistentna kapsula.

Ulzol 10 mg kapsule: neprozorna rumena kapsula, ki vsebuje belkaste do kremno bele okrogle mikrogranule.

Ulzol 20 mg kapsule: neprozorna rumena kapsula, ki vsebuje belkaste do kremno bele okrogle mikrogranule.

Ulzol 40 mg kapsule: neprozorna modra in neprozorna bela kapsula, ki vsebuje belkaste do kremno bele okrogle mikrogranule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gastrozistentne kapsule Ulzol 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, 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 ≥ 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 pri odraslih

Zdravljenje razjed na dvanajstniku

Priporočeni odmerek za bolnike z aktivno razjedo na dvanajstniku je 20 mg zdravila Ulzol 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 Ulzol 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 Ulzol 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 Ulzol 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 Ulzol enkrat na dan in ozdravitev je navadno dosežena v osmih tednih.

Preprečevanje ponovitve razjed na želodcu

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

- Ulzol 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksisilin 1.000 mg, vsi dvakrat na dan en teden, ali
- Ulzol 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
- Ulzol 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 Ulzol 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, 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 Ulzol enkrat na dan.

Zdravljenje refluksnega ezofagitisa

Priporočeni odmerek je 20 mg zdravila Ulzol enkrat na dan. Ozdravitev se pri večini bolnikov doseže 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 Ulzol 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 Ulzol enkrat na dan. Če je treba, je odmerek mogoče povečati na 20–40 mg zdravila Ulzol enkrat na dan.

Zdravljenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolezni

Priporočeni odmerek je 20 mg zdravila Ulzol na dan. Bolniki se lahko ustrezno odzovejo na odmerek 10 mg na dan, zato je treba odmerek prilagoditi individualno.

Če nadzor simptomov ni bil dosežen po 4 tednih zdravljenja z 20 mg zdravila Ulzol na dan, so 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 Ulzol na dan. Pri vseh bolnikih s hudo boleznijo in nezadostnim odzivom na druga zdravljenja so bili simptomi učinkovito nadzorovani in pri več kot 90 % bolnikov je bil vzdrževalni odmerek od 20 do 120 mg zdravila Ulzol na dan. Če odmerek preseže 80 mg zdravila Ulzol na dan, ga je treba razdeliti in ga uporabljati dvakrat na dan.

Odmerjanje pri otrocih

Otroci, starejši od 1 leta in s telesno maso ≥ 10 kg

Zdravljenje refluksnega ezofagitisa

Simptomatsko zdravljenje zgage in regurgitacije kisline pri gastroezofagealni refluksni bolezni

Priporočila za odmerjanje so:

Starost	Telesna masa	Odmerjanje
≥ 1 leto starosti	10–20 kg	10 mg enkrat na dan. Če je treba, je odmerek mogoče povečati na 20 mg enkrat na dan.
≥ 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 refluksni 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: Ulzol 10 mg, amoksisilin 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: Ulzol 20 mg, amoksisilin 750 mg in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase se vsi uporabljajo dvakrat na dan en teden.
> 40 kg	Kombinacija dveh antibiotikov: Ulzol 20 mg, amoksisilin 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 Ulzol 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

Bolniki lahko kapsulo odprejo in njeno vsebino zaužijejo s pol kozarca vode ali po pešanju vsebine z rahlo kislo 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 posesa in kroglice pogoltne s pol kozarca vode. Gastrorezistentnih kroglic se ne sme žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za omeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožno snov.

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.

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

Gastrorezistentne kapsule Ulzol vsebujejo saharozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija glukoze-galaktoze ali insuficienca saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

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.

Zaviralci protonske črpalke, še posebej, če se uporabljajo v velikih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših bolnikih ali ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celokupno tveganje za zlom za kar 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 in zaužiti zadostno količino vitamina D in kalcija.

Hipomagneziemija

O hudi hipomagneziemiji so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je omeprazol, najmanj tri mesece in v večini primerov 1 leto. Lahko se pojavijo resni znaki hipomagneziemije kot so utrujenost, stanje z dolgotrajnimi krči zaradi pomanjkanja kalcija v krvi in intersticijski tekočini, blodnje, krči, omotica, vertikalna aritmija, ki so lahko prikriti in se jih lahko spregleda. Pri večini bolnikov se hipomagneziemija izboljša ob dajanju magnezija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih, za katere se predvideva daljše zdravljenje ali prejemajo zaviralce protonske črpalke

skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (kot na primer diuretiki), je potrebno spremljati raven magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonске črpalke in med zdravljenjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv omeprazola na farmakokinetiko drugih zdravilnih učinkovin

Zdravilne učinkovine z absorpcijo, odvisno od pH

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

Nelfinavir, atazanavir

Med sočasno uporabo 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.

Sočasna uporaba omeprazola hkrati z atazanavirjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Sočasna 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. Sočasna uporaba omeprazola (20 mg enkrat na dan) 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 potrebnav 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 odmerek 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 zdravilne učinkovine

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

Zdravilne 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 nadaljnjo prilagoditev odmerka narediti po koncu zdravljenja z omeprazolom.

Neznan mehanizem

Sakvinavir

Sočasna 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), odmerka takrolimusa pa prilagoditi, če je treba.

Učinki drugih zdravilnih 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

Zdravilne 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

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.

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 s stroji

Ni verjetno, da bi zdravilo Ulzol vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. 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

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

V programu kliničnih preskušanj omeprazola in med njegovo postmarketinško uporabo 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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Organski sistem/pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Redki:	levkopenija, trombocitopenija
Zelo redki:	agranulocitoza, pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Redki:	preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
Presnovne in prehranske motnje	
Redki:	hiponatriemija
Neznana pogostnost:	hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje	
Občasni:	nespečnost
Redki:	agitiranost, zmedenost, depresija
Zelo redki:	agresivnost, halucinacije
Bolezni živčevja	
Pogosti:	glavobol
Občasni:	omotica, parestezije, zaspanost
Redki:	motnje okušanja
Očesne bolezni	
Redki:	zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni:	vrtočlavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Redki:	bronhospazem
Bolezni prebavil	
Pogosti:	bolečine v trebuhu, zaprtost, driska, flatulenca, navzea/bruhanje
Redki:	suha usta, stomatitis, kandidoza prebavil
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	zvišanje jetrnih encimov
Redki:	hepatitis z zlatenico ali brez nje
Zelo redki:	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih s predhodno boleznijo jeter
Bolezni kože in podkožja	
Občasni:	dermatitis, srbenje, izpuščaj, urtikarija
Redki:	alopecija, fotosenzibilnost
Zelo redki:	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni:	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
Redki:	artralgija, mialgija
Zelo redki:	šibkost mišic
Bolezni sečil	
Redki:	intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk	
Zelo redki:	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
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 otrocih, 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.

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.

Simptomi, opisani v povezavi s prevelikim odmerjanjem omeprazola, 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: 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⁺K⁺-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 ≥ 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 kakršnegakoli 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*.

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 refluksa. V enojno slepi študiji so otroke, stare od 0 do 24 mesecev, ki so imeli klinično ugotovljeno gastroezofagealno refluksno 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 odmere.

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 kislinsko labilna, zato se peroralno uporabljata v gastrorezistentnih zrncih 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.

Presnova

Omeprazol se povsem presnovi s sistemom citokroma P450 (CYP). Glavni del njegove presnove je odvisen od polimorfno izraženega CYP2C19; ta je odgovoren za nastanek hidroksimeprazola, 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. 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.

Pediatrični bolniki

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 dolgotrajnih študijah na podganah, ki so dobivale omeprazol, so opazali hiperplazijo želodčnih celic ECL in karcinoide. Te spremembe so posledica trajne hipergastrinemije zaradi zavrtja kisline. Podobni so bili izsledki po zdravljenju z antagonisti receptorjev H₂, zaviralci protonske črpalke in po delni fundektomiji. Te spremembe torej niso posledica neposrednega učinka katerekoli zdravilne učinkovine.

6 FARMACEVTSKE PODROBNOSTI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

kroglice sladkorja (iz koruznega škroba in saharoze)

natrijev lavrilsulfat

brezvodni dinatrijev fosfat

manitol

hipromeloza

makrogol 6000

smukec

polisorbat 80

titanov dioksid

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1), 30-odstotna disperzija

Ovojnica kapsul:

10 in 20 mg kapsule:

želatina

kinolinsko rumeno

titanov dioksid

40 mg kapsule:

želatina

indigotin

titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Tri leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omot iz aluminija/aluminija: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE): Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 in 500 kapsul

Plastenka iz polietilena visoke gostote s silikonskim gelom kot sušilnim sredstvom, ki je spravljen v polipropilenski pokrovček:

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 in 500 kapsul

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.

Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Ulolol 10 mg trde gastrozozistentne kapsule

28 kapsul: 5363-I-1376/13

Ulolol 20 mg trde gastrozozistentne kapsule

14 kapsul: 5363-I-1377/13

28 kapsul: 5363-I-1378/13

Ulolol 40 mg trde gastrozozistentne kapsule

14 kapsul: 5363-I-1379/13

28 kapsul: 5363-I-1380/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 14.11.2008

Datum podaljšanja: 27.08.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.03.2013