

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

ULZOL kapsule 20 mg

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 20 mg omeprazola.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentne kapsule, tvrde.

Ulzol kapsule 20 mg su gastrorezistentne neprozirne kapsule, žute kape i tijela, te sadržaja skoro bijele do krem bijele boje okrugle mikrogranule.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Ulkus duodenuma
- Benigni želučani ulkus
- Refluksni ezofagitis
- Terapija održavanja kod refluksnog ezofagitisa, te prevencija relapsa
- Simptomatsko liječenje gastro-ezofagealne refluksne bolesti
- Zollinger-Ellisonov sindrom
- Liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s liječenjem NSAID (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs - Nesteroidni protuupalni lijekovi)
- Terapija održavanja želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s liječenjem NSAID, te prevencija relapsa
- U kombinaciji s prikladnom antibakterijskom terapijom, koristi se za eradikaciju *Helicobacter pylori* kod bolesnika koji imaju peptički ulkus povezan s *Helicobacter pylori* (vidi poglavlje 4.2)

#### 4.2. DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE

##### Ulkus duodenuma

Uobičajena doza je 20 mg jedanput na dan. Trajanje liječenje je 2 - 4 sedmica.

##### Terapija održavanja:

U terapiji održavanja kod prevencije povratnog ulkusa duodenuma koji ne odgovara na eradikaciju *Helicobacter pylori*, liječenje treba individualizirati ovisno o kliničkom odgovoru. Uobičajena doza je 20 mg jedanput dnevno. Za neke bolesnike može biti dovoljno 10 mg.

##### Benigni želučani ulkus

Uobičajena doza je 20 mg jedanput dnevno. Trajanje liječenja je 4 - (6) - 8 sedmica.

##### Refluksni ezofagitis

Uobičajena doza je 20 mg jedanput dnevno. Trajanje liječenja je 4 - 8 sedmica.

U pojedinim slučajevima ulkusa duodenuma, benignog želučanog ulkusa i refluksnog ezofagitisa, doziranje se može povećati do 40 mg omeprazola jedanput na dan.

U slučajevima gdje terapija eradikacije nije bila indicirana ili je bila neuspješna, Ulkus duodenuma i želučani ulkus se mogu liječiti monoterapijom omeprazolom.

##### Djeca iznad 2 godine starosti i adolescenti s teškim refluksnim ezofagitisom

Kliničko iskustvo kod djece je ograničeno. Omeprazol se jedino može primjenjivati kod djece s teškim refluksnim ezofagitisom koji je otporan na druge terapijske mjere.

Liječenje se treba provoditi pod nadzorom pedijatra u bolnici. Kontinuirano mjerenje pH i genotipizacija (u odnosu na CYP 2C19) se mogu provoditi ako je to prikladno za optimalni terapijski odgovor. Treba se upotrebljavati slijedeće doziranje (ekvivalent oko 1mg/kg/dan):

Težina od 10 kg - 20 kg: 10 mg/dan

Težina preko 20 kg: 20 mg/dan

Trajanje liječenja je obično 4 - 8 sedmica i ne smije prijeći 12 sedmica zbog manjka podataka o dugotrajnoj upotrebi kod skupine bolesnika ove dobi.

##### Terapija održavanja refluksnog ezofagitisa i prevencija relapsa

Uobičajena doza je 10 do 20 mg ovisno o kliničkom odgovoru.

##### Zollinger-Ellison sindrom

Doziranje se prilagođava individualno, te se provodi pod nadzorom specijalista onoliko dugo koliko je to klinički indicirano. Preporučena početna doza je 60 mg jedanput dnevno. Dnevne doze iznad 80 mg se trebaju davati podijeljeno u dvije doze dnevno. Kod bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom trajanje liječenja nije ograničeno.

#### Liječenje želučanog ulkusa i ulkusa duodenuma povezanih s liječenjem NSAID lijekovima

Uobičajena doza iznosi 20 mg jedanput na dan. Trajanje liječenja je 4 - 8 sedmica.

#### Terapija održavanja želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s liječenjem NSAID lijekovima, te prevencija relapsa

Uobičajena doza iznosi 20 mg jedanput na dan.

#### Simptomatsko liječenje gastro-ezofagealne refluksne bolesti

Uobičajena doza je 10 do 20 mg dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru. Trajanje liječenje iznosi 2 do 4 sedmica. Ako bolesnik ne osjeti nikakvo poboljšanje simptoma nakon 2 sedmice liječenja, potrebna su daljnja ispitivanja.

#### Terapija eradikacije

Bolesnici s peptičkim ulkusom uzrokovanim sa infekcijom *Helicobacter pylori* trebaju se liječiti terapijom eradikacije sa prikladnim kombinacijama antibiotika uz odgovarajući režim doziranja. Prikladno liječenje se temelji na bolesnikovoj toleranciji prema lijekovima i terapijskim smjernicama. Testirane su sljedeće kombinacije:

- Omeprazol 20 mg, amoksicilin 1000 mg, klaritromicin 500 mg, sve po 2 puta dnevno,
- Omeprazol 20 mg, klaritromicin 250 mg, metronidazol 400-500 mg, sve po 2 puta dnevno.

Trajanje eradikacijskog liječenja je sedmica dana. Da bi se izbjegao razvoj rezistencije, trajanje liječenja se ne smije smanjivati.

Kod bolesnika s aktivnim ulkusom, može se primijeniti produženo liječenje omeprazolom u monoterapiji, sukladno prije navedenom doziranju.

Prilikom odabira prikladne kombinirane terapije, u obzir se trebaju uzeti službene lokalne smjernice u pogledu bakterijske rezistencije, trajanja liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad do 14 dana) i prikladne uporabe antibakterijskih lijekova. Metronidazol se ne smatra kao prvi izbor zbog njegovih mutagenih i karcinogenih učinaka u studijama na životinjama.

#### Stariji

Kod starijih nije potrebno prilagođavanje doze.

#### Djeca

Omeprazol nije namijenjen za djecu mlađu od 2 godine.

#### Oštećena bubrežna funkcija

Nije potrebna prilagodba kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

#### Oštećena jetrena funkcija

Dozu treba smanjiti kod bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Maksimalna dnevna doza je 20 mg (vidi poglavlje 4.4).

#### Način primjene

Kapsule se trebaju progutati cijele s dovoljno tekućine (1 čaša vode), prije jela (doručka ili večere) na prazan želudac. Kapsule se ne smiju žvakati ili mrviti.

Kod bolesnika koji imaju problema sa gutanjem ili kod male djece, kapsule se mogu otvoriti i sadržaj isprazniti u malu količinu voćnog soka ili jogurta nakon čega se tekućina nježno promiješa. Dobivena disperzija se mora popiti odmah.

### 4.3. KONTRAINDIKACIJE

Poznata preosjetljivost na omeprazol ili bilo koji sastojak lijeka. Kombinirana terapija sa klaritromicinom se ne smije upotrebljavati kod bolesnika sa jetrenim oštećenjem. Omeprazol, kao i drugi inhibitori protonske pumpe se ne smiju upotrebljavati sa atazanavirom (vidi poglavlje 4.5).

### 4.4. POSEBNA UPOZORENJA I POSEBNE MJERE OPREZA PRI UPOTREBI

Kod bolesnika koji imaju peptički ulkus, potrebno je odrediti moguću prisutnost *Helicobacter pylori*.

Kod bolesnika koji imaju *Helicobacter pylori*, potrebno je što prije provesti terapiju eradikacije.

Kod sumnje na želučani ulkus, treba isključiti malignu bolest prije terapije sa omeprazolom zbog toga što liječenje može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Dijagnoza refluksnog ezofagitisa se treba potvrditi endoskopski.

Smanjena želučana kiselost zbog bilo kojeg razloga, uključujući liječenje inhibitorima protonske pumpe, povećava broj bakterija koje su normalno prisutne u probavnom sistemu. Liječenje s lijekovima koji uzrokuju smanjenje lučenja želučane kiseline može dovesti do malog povećanja rizika od infekcija probavnog sistema kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*.

Kod bolesnika sa teško oštećenom jetrenom funkcijom, vrijednosti jetrenih enzima se trebaju povremeno provjeravati tokom liječenja sa omeprazolom (vidi poglavlje 4.2).

Zbog bolje efikasnosti u liječenju NSAID-uzrokovanih ulkusa, treba uzeti u obzir mogućnost prestanka uzimanja lijekova koji uzrokuju ulkus.

Terapiju održavanja kod ulkusa povezanih s uzimanjem NSAID treba prekinuti kod bolesnika koji su pod rizikom nastanka ulkusa.

Zbog ograničenih sigurnosnih podataka za bolesnike koji su na terapiji održavanja duže od jedne godine, potrebna je temeljita procjena odnosa rizika-dobit kod liječenja koje traje duže od jedne godine.

Tokom terapije sa omeprazolom koje zahtijeva kombinaciju i drugih lijekova (ulkusi povezani s NSAID lijekovima, terapija eradikacije), pažnju treba usmjeriti na primjenu dodatnih lijekova zbog interakcija koje se mogu zbrajati ili umnožavati (vidi poglavlje 4.5).

Tokom kombiniranog liječenja pažnju također treba usmjeriti na bolesnike sa oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom (za smanjenje doze vidi poglavlje 4.2).

Omeprazol se ne smije koristiti kod bolesnika koji su mlađi od 2 godine.

Iako nije poznato kod primijene omeprazola kroz usta, sljepoća i naglušost su opisane kod uporabe omeprazola u obliku injekcija. Stoga se preporučuje redovito praćenje vidnih i slušnih funkcija kod teško bolesnih.

Kod teško bolesne djece, koja moraju biti na dugotrajnoj terapiji omeprazolom, a imaju granične razine vitamina B12, preporuča se redovito praćenje serumskog nivoa B12 (vidi poglavlje 4.8).

#### *Pomoćni sastojci*

Ovaj lijek sadrži saharozu. Bolesnici sa rijetkim prirođenim problemima intolerancije fruktoze, malapsorpcije glukoze-galaktoze ili saharoza-izomaltaza insuficijencije, ne smiju uzimati ovaj lijek.

## 4.5. INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA I DRUGI OBLICI INTERAKCIJA

### *Atozanavir*

Istovremena upotreba omeprazola (40 mg jedanput dnevno) sa atazanavirom 300 mg kod zdravih dobrovoljaca je dovela do smanjenog djelovanja atazanavira (otprilike 75% smanjenje u AUC, Cmax i Cmin). Povećanje doze atazanavira do 400 mg nije kompenziralo efekat omeprazola na izloženost atazanavira. Inhibitori protonske pumpe uključujući i omeprazol se ne smiju istovremeno primjenjivati sa atazanavirom (vidi poglavlje 4.3).

### *Ketokonazol i itrakonazol*

Apsorpcija ketokonazola i itrakonazola iz probavnog sistema se mijenja ovisno o prisutnosti želučane kiseline. Primjena omeprazola može uzrokovati smanjenje koncentracije (ispod terapijskih koncentracija) ketokonazola i itrakonazola, te takvu kombinaciju treba izbjegavati.

### *Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C19 i CYP2C9 (uključujući varfarin i fenitoin)*

Omeprazol se metabolizira u jetri putem citokroma P450 te može produžiti eliminaciju diazepam, varfarina, fenitoina i drugih lijekova koji se metaboliziraju putem jetre. Bolesnici koji se liječe sa varfarinom i fenitoinom trebaju se redovito pratiti da se može odrediti i, a ako je potrebno, uskladiti doziranje lijeka. Kod bolesnika koji se kontinuirano liječe fenitoinom, istovremeno liječenje s omeprazolom 20 mg dnevno nije prouzrokovalo nikakve promjene u plazmatskim koncentracijama fenitoina. Isto tako, istovremeno liječenje sa omeprazolom 20 mg nije promijenilo koncentraciju fenitoina u krvi kod bolesnika koji su na kontinuiranom liječenju sa fenitoinom. Slično tome istovremena primjena omeprazola 20 mg, nije promijenila vrijeme koagulacije kod bolesnika koji su bili na terapiji sa varfarinom.

### *Disulfiram*

Omeprazol može inhibirati jetreni metabolizam disulfirama. Opisani su pojedini slučajevi mišićne rigidnosti kod kojih je postojala mogućnost povezanosti s navedenom kombinacijom.

### *Ciklosporin*

Postoje kontradiktorni podaci o interakcijama između omeprazola i ciklosporina. Stoga se plazmatski nivoi ciklosporina moraju redovito mjeriti kod bolesnika koji uzimaju omeprazol, zbog mogućnosti povećanja razine ciklosporina.

### *Klaritromicin*

Plazmatske koncentracije omeprazola i klaritromicina se povećavaju tokom istovremene primjene. To se treba uzeti u obzir kao korisna interakcija tokom eradikacije *Helicobacter pylori*. Nema interakcija sa metronidazolom ili amoksicilinom. Ti se antibakterijski lijekovi koriste zajedno sa omeprazolom kod eradikacije *Helicobacter pylori*.

### *Digoxin*

Istovremena primjena omeprazola i digoksina može dovesti do 10%-tnog povećanja bioraspodivnosti digoksina kao posljedica povećanog pH unutar želuca.

### *Takrolimus*

Istovremena primjena omeprazola i takrolimusa može povećati serumske nivoe takrolimusa.

### *Vitamin B12*

Omeprazol može smanjiti oralnu apsorpciju vitamina B12. To treba uzeti u obzir kod bolesnika koji imaju niske bazalne razine vitamina B12, a koji se duže vrijeme liječe omeprazolom.

#### *Gospina trava*

Zbog mogućih kliničkih interakcija koje mogu biti značajne, Gospina trava se ne bi smjela upotrebljavati istovremeno s omeprazolom.

#### *Drugi lijekovi i alkohol*

Nisu primjećene interakcije između omeprazola i fenacetina, propranolola, metoprolola, teofilina, kofeina, lidokaina, kvinidina, estradiola i antacida.

Alkohol i jelo ne utiču na apsorpciju omeprazola.

#### *Nesteroidni protuupalni lijekovi*

Efikasnost omeprazola nije promijenjena prilikom istovremene primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova (piroksikam, diklofenak ili naproksen).

### 4.6. Trudnoća i dojenje

#### *Trudnoća*

Ograničene epidemiološke studije pokazuju da omeprazol nema neželjenih efekata na trudnoću i općenito na stopu malformacije. Ipak, te su informacije nedostatne u smislu pojave specifičnih abnormalnosti.

#### *Dojenje*

Kod štakora se omeprazol i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko. Kod ljudi nema dovoljno podataka o izloženosti dojenčadi kroz majčino mlijeko. Omeprazol u ljudskome mlijeku može postići koncentracije od oko 6% od maksimalnih plazmatskih koncentracija kod majke. Upotreba omeprazola tokom trudnoće i dojenja zahtijeva pažljivu procjenu odnosa koristi-rizika.

### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Ne postoje studije koje bi pratile efekat uzimanja omeprazola na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Ipak, mogu se javiti neželjni efekti kao što su pospanost, somnolencija i smetnje vida (vidi poglavlje 4.8). U tim stanjima, sposobnost upravljanja vozilima i mašinama može biti smanjena.

### 4.8. NEŽELJENI EFEKTI

Neželjni efekti su niže navedeni i to po organskim sistemima i učestalosti kao:

Vrlo česti >1/10 (>10 %);

Česti >1/100 i < 1/10 (>1% i < 10 %);

Manje česti >1/1000 i < 1/100 (>0,1% i < 1 %);

Rijetki >1/10000 i < 1/1000 (>0,01% i < 0,1 %);

Vrlo rijetki < 1/10000 (< 0,01 %).

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: mikrocitna (hipokromna) anemija kod djece.

Vrlo rijetko: promjene u krvnoj slici, reverzibilna trombocitopenija, leukopenija ili pancitopenija i agranulocitoza.

#### Poremećaji imunološkog sistema

Vrlo rijetko: angioedem, anafilaktički šok.

#### Pretrage

Manje često: promjene vrijednosti jetrenih enzima (nakon prekida terapije vrijednosti enzima se vrate na prijašnje stanje).

Vrlo rijetko: povišena tjelesna temperatura.

#### Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma

Vrlo rijetko: bronhokonstrikcija.

#### Poremećaji nervnog sistema

Često: somnolentnost, omaglica, glavobolja i pospanost. Ti neželjni efekti obično nestaju tijekom kontinuirane terapije.

Rijetko: parestezije i lagana glavobolja.

#### Psijatrijski poremećaji

Često: poremećaji spavanja (nesanica).

Rijetko: mentalna konfuzija i halucinacije, posebice kod teško bolesnih i starijih.

Vrlo rijetko: uznemirenost i depresivne epizode, posebno kod teško bolesnih i starijih.

#### Poremećaji oka

Manje često: poremećaji vida (zamućeni vid, smanjena oštrina vida ili smanjeno vidno polje). Te neželjni efekti obično zahtijevaju prekid terapije.

#### Poremećaji uha i labirinta

Manje često: slušna disfunkcija (zvonjenje u ušima). Taj neželjeni efekat obično zahtijeva prekid terapije.

#### Poremećaji probavnog sistema

Često: proljev, zatvor, nadutost (moguće s abdominalnom boli), mučnina i povraćanje. U većini slučajeva ti neželjeni efekti nestaju kod kontinuirane terapije.

Manje često: poremećaji okusa. Taj neželjni efekat obično zahtijeva prekid terapije.

Rijetko: smeđe-crna obojenost jezika tokom istovremene primjene sa klaritromicinom; benigna glandularna cista: oba neželjena efekta su reverzibilni nakon prekida terapije.

Vrlo rijetko: suhoća usta, stomatitis, kandidijaza ili pankreatitis.

#### Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: hepatitis sa ili bez žutice, jetreno zatajenje i encefalopatija kod bolesnika s već postojećom teškom jetrenom bolešću.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: svrbež, kožne erupcije, alopecija, eritema multiforme, fotoosjetljivost i pojačano znojenje.

Vrlo rijetko: urtikarija, Stevens-Johnson sindrom ili toksična epidermalna nekroliza, alergijski vaskulitis.

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko: mišićna slabost, mialgija i bol u zglobovima.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Vrlo rijetko: nefritis (intersticijski nefritis).

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: periferni edemi (znaju uzrokovati prekid terapije).

Vrlo rijetko: hiponatriemija, ginekomastija, vrućica.

### 4.9. Predoziranje

Predoziranje omeprazolom je rijetko prijavljeno. Raspon doza je bio 320 do 900 mg (16-45 puta više od preporučene kliničke doze). Simptomi predoziranja mogu biti zamućeni vid, pospanost, smetenost, crvenilo, glavobolja, suženje očiju, suha usta, mučnina i tahikardija.

U slučajevima predoziranja liječenje je simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamska svojstva

#### *Farmakoterapijska skupina:*

A02BC01 - Pripravci koji djeluju na probavni sistem i metabolizam; Pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERB; Inhibitori protonske pumpe.

Omeprazol, supstituirani benzimidazol je inhibitor protonske pumpe u želucu koji direktno i ovisno o dozi inhibira enzime  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP-aze, koja je odgovorna za sekreciju želučane kiseline u želučane parijetalne stanice. Zbog njihovog selektivnog unutarstaničnog djelovanja i niskog afiniteta za druge receptore na membrani (kao što su histaminski  $H_2$ , muskarinski  $M_1$  ili gastrinski receptori), omeprazol je svrstan pod odvojenu klasu lijekova inhibitora želučane kiseline koji blokiraju zadnji korak nastanka kiseline.

Zbog svog načina djelovanja omeprazol inhibira i bazalno i stimulacijsko lučenje želučane kiseline, bez obzira na vrstu podražaja. Stoga, omeprazol povećava pH vrijednost i smanjuje volumen sekrecije želučane kiseline.

Slaba lužina, predlijevak omeprazola se nakuplja u kiselom okolišu parijetalnih stanica, te prelazi u aktivni oblik, inhibirajući enzim  $H^+$ - $K^+$ -ATP-azu, tj. protonsku pumpu.

U kiselom okolišu (pH manji od 4) protonizirani omeprazol se pretvara u aktivnu tvar-omeprazol sulfenamid. Omeprazol sulfenamid se zadržava duže u stanicama u odnosu na omeprazol-lužinu (vidi poglavlje 5.2). Dovoljno niski pH je nađen samo u želučanim parijetalnim stanicama; to se objašnjava visokom specifičnošću omeprazola, odnosno omeprazol sulfenamida koji se veže na enzim i inhibira njegovu aktivnost.

Ako je sistem enzima inhibiran, rasu vrijednosti pH te se nakuplja manje omeprazola u želučanim parijetalnim stanicama. Prema tome, nakupljanje omeprazola je regulirano nekom vrstom povratne sprege.

Kod dugoročnog liječenja, omeprazol, kao rezultat inhibicije želučane kiseline uzrokuje umjereno povećanje gastrina. Tijekom dugotrajnog liječenja javlja se blago do umjereno povećanje u ECL-stanicama. Kod studija na životinjama su opisni karcinoidi, ali kod ljudi ta pojava nije opisana (vidi poglavlje 5.3).

Većina dostupnih kliničkih podataka koji dolaze iz kontroliranih randomiziranih kliničkih studija pokazuju da omeprazol 20 mg dvaput na dan u kombinaciji sa dva antibiotika tokom jednog sedmica terapijom eradikacije uništi preko 80 % *Helicobacter pylori* kod bolesnika sa ulkusom želuca ili duodenuma. Prema očekivanom, značajno manje stope eradikacije su bile kod bolesnika čiji su sojevi