

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ultrtop 20 mg gastrozestizentna kapsula, tvrda

Ultrtop 40 mg gastrozestizentna kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozestizentna kapsula, tvrda sadži 20 mg ili 40 mg omeprazola.

Pomoćna supstanca:

	Ultrtop 20 mg	Ultrtop 40 mg
saharoza	105,8 mg	211,6 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozestizentna kapsula, tvrda.

20 mg: tijelo kapsule, tvrde je svijetlo ružičaste boje, kapa smeđe-ružičaste boje; kapsule, tvrde su punjene bijelim do lagano žutim ili lagano ružičastim peletama.

40 mg: tijelo kapsule, tvrde je smeđe-ružičaste boje, kapa svijetlo ružičaste boje; kapsule, tvrde su punjene bijelim do lagano žutim ili lagano ružičastim peletama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ultrtop kapsule, tvrde su indicirane za:

Odrasli

- liječenje ulkusa na dvanaesniku
- sprečavanje ponavljanja ulkusa na dvanaesniku
- liječenje ulkusa na želucu
- sprečavanje ponavljanja ulkusa na želucu
- u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima za uklanjanje *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) kod peptičke ulkusne bolesti
- liječenje ulkusa na želucu ili dvanaesniku, povezanih s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID)
- liječenje ulkusa na želucu ili dvanaesniku, povezanih s upotrebom nesteroidnih protuupalnih lijekova, u bolesnika s rizikom za njih
- liječenje refluksnog ezofagitisa
- dugotrajno vođenje bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom
- liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti
- liječenje Zollinger-Ellisonova sindroma

Pedijatrijska upotreba

Djeca starija od 1 godine i s tjelesnom masom ≥ 10 kg

- liječenje refluksnog ezofagitisa
- simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti

Djeca i adolescenti, stariji od 4 godina

- u kombinaciji s antibioticima za liječenje ulkusa na dvanaesniku koji uzrokuje *H. pylori*

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odobreno
ALMBIH
6.12.2021.

Odrasli

Liječenje ulkusa na dvanaesniku

Preporučena doza za bolesnike s aktivnim ulkusom na dvanaesniku je 20 mg lijeka Ultopa jedanput na dan. Izlječenje se kod većine bolesnika pojavljuje za 2 sedmice. Kod bolesnika koji nakon uvodnog ciklusa nisu potpuno izliječeni, izlječenje se obično postiže u sljedećem dvosedmičnom razdoblju liječenja. Za bolesnike kod kojih ulkus na dvanaesniku slabo reagira, preporučena doza je 40 mg lijeka Ultopa jedanput na dan, a izlječenje je obično postignuto kroz četiri sedmice.

Sprečavanje ponavljanja ulkusa na dvanaesniku

Za sprečavanje ponavljanja ulkusa na dvanaesniku kod *H. pylori*-negativnih bolesnika i kod bolesnika kod kojih nije moguće ukloniti *H. pylori*, preporučena doza je 20 mg lijeka Ultopa jedanput na dan. Nekim bolesnicima može biti dovoljna dnevna doza 10 mg. Ako liječenje nije uspješno, dozu je moguće povećati na 40 mg.

Liječenje ulkusa na želucu

Preporučena doza je 20 mg lijeka Ultopa jedanput na dan. Izlječenje se kod većine bolesnika pojavljuje kroz četiri sedmice. Kod bolesnika koji nakon uvodnog ciklusa liječenja nisu potpuno izliječeni, izlječenje se obično postiže u sljedećem četverotjednom razdoblju liječenja. Za bolesnike kod kojih ulkus na želucu slabo reagira, preporučena doza je 40 mg lijeka Ultopa jedanput na dan, a izlječenje se obično postiže za osam sedmica.

Sprečavanje ponavljanja ulkusa na želucu

Za sprečavanje ponavljanja kod bolesnika, kod kojih ulkus na želucu slabo reagira, preporučena doza je 20 mg lijeka Ultopa jedanput na dan. Ako je potrebno, doza se može povećati na 40 mg lijeka Ultopa jedanput na dan.

*Uklanjanje *H. pylori* kod peptičke ulkusne bolesti*

Za uklanjanje *H. pylori* treba kod izbora antibiotika uzeti u obzir podnašanje lijekova kod pojedinog bolesnika, a liječenje mora uzeti u obzir nacionalne, regionalne i lokalne karakteristike s obzirom na otpornost te smjernice za liječenje.

- Ultop 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksisilin 1000 mg, svi dvaput na dan jednu sedmicu, ili
- Ultop 20 mg + 250 mg (alternativno 500 mg) klaritromicina + 400 mg metronidazola (ili 500 mg, ili 500 mg tinidazola), sve dvaput na dan jednu sedmicu, ili
- Ultop 40 mg se dozira jedanput na dan, 500 mg amoksisilina i 400 mg metronidazola (ili 500 mg, ili 500 mg tinidazola) oboje triput na dan jednu sedmicu.

Ako je bolesnik još uvijek *H. pylori*-pozitivan, liječenje treba kod svake od tih shema ponoviti.

Liječenje ulkusa na želucu ili dvanaesniku, povezanih s upotrebom nesteroidnih protuupalnih lijekova

Za liječenje ulkusa na želucu ili dvanaesniku, povezanih s upotrebom NSAID, preporučena doza je 20 mg lijeka Ultopa jedanput na dan. Izlječenje je u većine bolesnika postignuto kroz četiri tjedna. U bolesnika koji nakon uvodnog ciklusa liječenja nisu potpuno izliječeni, izlječenje se obično postiže u sljedećem četverosedmičnom razdoblju liječenja.

Sprečavanje ulkusa na želucu ili dvanaesniku, povezanih s upotrebom nesteroidnih protuupalnih lijekova, kod bolesnika s rizikom za njih

Za sprečavanje ulkusa na želucu ili ulkusa na dvanaesniku, povezanih s upotrebom NSAID kod ugroženih bolesnika (dob > 60 godina, anamneza ulkusa na želucu ili dvanaesniku, anamneza krvarenja u gornjem dijelu probavnog trakta), preporučena doza je 20 mg lijeka Ultopa jedanput na dan.

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Preporučena doza je 20 mg lijeka Ultopa jedanput na dan. Izlječenje je kod većine bolesnika postignuto za 4 sedmice. U bolesnika koji nakon uvodnog liječenja nisu potpuno izliječeni, izlječenje se obično postiže u sljedećem četverosedmičnom razdoblju liječenja. Za bolesnike s teškim ezofagitisom preporučena doza je 40 mg lijeka Ultopa jedanput na dan, a izlječenje je obično postignuto za osam sedmica.

Dugotrajno vođenje bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom

Za dugotrajno vođenje bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom preporučena doza je 10 mg lijeka Ultopa jedanput na dan. Ako treba, dozu je moguće povećati na 20 - 40 mg lijeka Ultopa jedanput na dan.

Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti

Preporučena doza je 20 mg lijeka Ultopa na dan. Budući da bolesnici mogu adekvatno reagirati na dozu 10 mg na dan, dozu treba prilagoditi individualno.

Ako simptomi nakon četiri sedmice liječenja s 20 mg lijeka Ultopa na dan nisu savladani, potrebne su daljnje pretrage.

Liječenje Zollinger-Ellisonova sindroma

Bolesnicima sa Zollinger-Ellisonovim sindromom treba dozu individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti sve dok je klinički indicirano. Preporučena početna doza je 60 mg lijeka Ultopa na dan. Stanje je bilo efikasno kontrolirano u svih bolesnika s teškom bolesti i nedovoljnim odgovorom na druga liječenja; doza održavanja bila je kod više od 90 % bolesnika od 20 do 120 mg lijeka Ultopa na dan. Ako doza premaši 80 mg lijeka Ultopa na dan, treba je podijeliti i uzimati dvaput na dan.

Doziranje kod djece

Djeca starija od 1 godine i s tjelesnom masom ≥ 10 kg

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti

Preporuke za doziranje su:

Dob	Tjelesna masa	Doziranje
≥ 1 godina	10-20 kg	10 mg jedanput na dan Ako treba, dozu je moguće povećati na 20 mg jedanput na dan.
≥ 2 godine	> 20 kg	20 mg jedanput na dan Ako treba, dozu je moguće povećati na 40 mg jedanput na dan.

Refluksni ezofagitis: Trajanje liječenja je od 4 do 8 sedmica.

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti:

Trajanje liječenja je od 2 do 4 sedmice. Ako simptomi nakon 2 do 4 sedmice liječenja nisu savladani, bolesnik treba dalje pretrage.

Djeca i adolescenti, stariji od 4 godine

*Liječenje ulkusa na dvanaesniku koji uzrokuje *H. pylori**

Kod izbora odgovarajućeg kombiniranog liječenja treba uzeti u obzir službene nacionalne, regionalne i lokalne smjernice o otpornosti bakterija, trajanju liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad do 14 dana) i odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

Liječenje mora nadzirati specijalist.

Preporuke za doziranje su:

Tjelesna masa	Doziranje
15 do 30 kg	Kombinacija dva antibiotika: Ultop 10 mg, amoksicilin 25 mg/kg tjelesne mase i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase se svi upotrebljavaju istovremeno, dvaput na dan jednu sedmicu.
31 do 40 kg	Kombinacija dva antibiotika: Ultop 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase se svi upotrebljavaju dvaput na dan jednu sedmicu.
> 40 kg	Kombinacija dva antibiotika: Ultop 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg se svi upotrebljavaju dvaput na dan jednu sedmicu.

Posebne skupine bolesnika

Oštećena funkcija bubrega

Bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega dozu ne treba prilagođavati (pogledajte poglavlje 5.2).

Oštećena funkcija jetre

Bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre može biti dovoljna dnevna doza od 10 do 20 mg (pogledajte poglavlje 5.2).

Stariji bolesnici

Starijim bolesnicima dozu ne treba prilagođavati (pogledajte poglavlje 5.2).

Način upotrebe

Preporučuje se uzimanje Ultop kapsula ujutro, po mogućnosti na prazan želudac (bez hrane) i treba ih uzeti cijele, s pola čaše vode. Kapsule se ne smiju gristi ili drobiti.

Bolesnici koji teže gutaju i djeca koja mogu piti ili gutati polutvrdu hranu

Bolesnik može otvoriti kapsulu i njezin sadržaj progutati s pola čaše vode ili nakon miješanja sadržaja s blago kiselom tekućinom, npr. voćnim sokom, voćnom kašom ili negaziranom vodom. Od bolesnika treba zahtijevati da disperziju progutaju odmah (ili tokom 30 minuta), neka je prije pijenja uvijek promiješaju i zatim je isplahnu s pola čaše vode.

Druga mogućnost je da bolesnik sadržaj kapsule posiše i kuglice proguta s pola čaše vode. Želučanootporne kuglice se ne smiju žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na omeprazol, supstituirane benzimidazole ili bilo koju pomoćnu supstancu.

Isto kao i drugi inhibitori protonske pumpe, omeprazol se ne smije upotrebljavati istovremeno s nelfinavirom (pogledajte poglavlje 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U slučaju nekih zabrinjavajućih simptoma (npr. jakog nenamjernog mršavljenja, ponavljajućeg povraćanja, disfagije, hematemeze ili melene) i kod sumnje na ulkus na želucu ili ustanovljenog ulkusa na želucu, treba isključiti malignu bolest. Naime, kod maligne bolesti liječenje može ublažiti simptome i izazvati kašnjenje u postavljanju dijagnoze.

Atazanavir nije preporučljivo upotrebljavati istovremeno s inhibitorima protonske crpke (pogledajte poglavlje 4.5). Ako nije moguće izbjeći istovremenu primjenu atazanavira i inhibitora protonske pumpe, preporučuje se pomni klinički nadzor (npr. virusnog opterećenja) te povećanje doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira; doza omeprazola ne smije premašiti 20 mg.

Kao svi lijekovi koji inhibiraju izlučivanje kiseline i omeprazol zbog hipo- ili aklorhidrije može smanjiti apsorpciju vitamina B₁₂ (cijanokobalamina). Ovo treba uzeti u obzir kod dugotrajnog liječenja bolesnika sa smanjenom tjelesnom zalihom vitamina B₁₂ ili sa faktorima rizika za smanjenu apsorpciju tog vitamina.

Omeprazol je inhibitor CYP2C19. Na početku i na kraju liječenja omeprazolom treba uzeti u obzir mogućnost međusobnog djelovanja s lijekovima koji se metaboliziraju s CYP2C19. Opazili su interakciju između klopidogrela i omeprazola (pogledajte poglavlje 4.5). Klinički značaj ove interakcije nije poznat. Zbog opreza ne treba preporučiti istovremenu upotrebu omeprazola i klopidogrela.

Teška hipomagnezijemija zabilježena je u pacijenata koji su liječeni s inhibitorima protonske pumpe, poput omeprazola, u trajanju od najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva tokom godinu dana. Mogu se javiti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije poput umora, tetanije, delirija, konvulzija, omaglice i ventrikularnih aritmija, ali one u početku mogu biti prikrivene i zbog toga i neprimijećene. U većine pacijenata s ovakvim simptomima, stanje hipomagnezijemije se poboljšalo nakon primjene nadomjestaka magnezija i prestanka primjene inhibitora protonske pumpe.

U pacijenata u kojih se očekuje dugoročno liječenje ili pacijenata koji primjenjuju inhibitore protonske pumpe istovremeno s digoksinom ili s lijekovima koji mogu dovesti do hipomagnezijemije (npr. diuretici), ljekar bi trebao razmotriti mjerenje nivoa magnezija prije početka liječenja s inhibitorima protonske pumpe, kao i periodično tokom liječenja.

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama ili kroz duže vremenske periode (> 1 godine), mogu blago povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, predominantno u starijih osoba ili kod prisustva drugih prepoznatih faktora rizika. Opservacione studije

upućuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Dio tog porasta, može biti posljedica drugih faktora rizika. Pacijenti s povećanim rizikom od osteoporoze trebaju imati njegu u skladu s važećim kliničkim vodičima, kao i adekvatan unos vitamina D i kalcija.

Međudjelovanje s laboratorijskim testovima

Povećan nivo hromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama na neuroendokrine tumore. Kako bi se ovaj uticaj izbjegao, liječenje s omeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja nivoa CgA (vidjeti dio 5.1.).

Neka djeca s hroničnim bolestima možda trebaju dugotrajno liječenje, iako se to ne preporučuje.

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može ponešto povećati rizik za infekcije probavnih organa, npr. bakterijama kakve su *Salmonella* i *Campylobacter* i, kod hospitaliziranih pacijenata, moguće također i za *Clostridium difficile* (pogledajte poglavlje 5.1).

Bolesnike treba redovito kontrolisati kao i kod svakog dugotrajnog liječenja; naročito to vrijedi ako je liječenje duže od 1 godine.

Subkutani kožni lupus erimatodes (SCLE)

Inhibitori protonske pumpe su povezani sa vrlo rijetkim slučajevima SCLE. Ako nastupe lezije, posebno na dijelovima kože izloženim suncu, te ako su popraćene atralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinska pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja Ultom kapsulama. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a je veći i tokom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Lijek Ultop sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na fruktozu, malapsorpcijom glukoze/galaktoze ili manjkom saharoza-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj omeprazola na farmakokinetiku drugih lijekovitih supstanci

Ljekovite supstance s apsorpcijom ovisnom o pH

Za vrijeme liječenja omeprazolom, smanjena kiselost u želucu može povećati ili smanjiti apsorpciju lijekovitih supstanci čija je apsorpcija ovisna o želučanom pH.

Nelfinavir, atazanavir

Koncentracije nelfinavira i atazanavira u plazmi mogu se tokom istovremene upotrebe s omeprazolom smanjiti.

Upotreba omeprazola istovremeno s nelfinavirom je kontraindicirana (pogledajte poglavlje 4.3). Upotreba omeprazola (40 mg jedanput na dan) smanjila je prosječnu izloženost nelfinaviru za približno 40 % i prosječnu izloženost farmakološki aktivnom metabolitu M8 za približno 75 do 90 %. Međusobno djelovanje možda uključuje i inhibiciju CYP2C19.

Upotreba omeprazola istovremeno s atazanavirom nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.4). Upotreba omeprazola (40 mg jedanput na dan) i 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira je u zdravih dobrovoljaca smanjila izloženost atazanaviru za 75 %. Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije izjednačilo uticaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Upotreba omeprazola (20 mg jedanput na dan) istovremeno s 400 mg atazanavira/100 mg ritonavira kod zdravih dobrovoljaca smanjila je izloženost atazanaviru za približno 30 % u komparaciji s 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira jedanput na dan.

Digoksin

Istovremeno liječenje omeprazolom (20 mg na dan) i digoksinom kod zdravih dobrovoljaca povećalo je biološku raspoloživost digoksina za 10 %. Rijetko je bila opisana toksičnost digoksina. Oprez je potreban u slučaju upotrebe velikih doza omeprazola kod starijih bolesnika. U takvim okolnostima treba intenzivnije terapijski kontrolirati digoksin.

Klopidogrel

Rezultati ispitivanja na zdravim osobama, pokazali su farmakokinetičke (PK)/farmakodinamičke (PD) interakcije između klopidogrela (300 mg udarna doza, 75 mg/dan doza održavanja) i omeprazola

(80 mg/dan oralno). Izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela je smanjena u prosjeku za 46%, a maksimalna inhibicija agregacije trombocita (indukovane s ADP-om) smanjena je u prosjeku za 16%.

Objavljeni podaci iz opservacijskih i kliničkih studija, o kliničkim implikacijama PK/PD interakcija omeprazola na velike kardiovaskularne događaje, su nedosljedni. Iz predostrožnosti, istovremenu primjenu omeprazola i klopidogrela ne bi trebalo savjetovati (vidjeti dio 4.4.).

Druge lijekovite supstance

Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola se bitno smanjuje, što može oslabiti kliničku djelotvornost. Istovremenu primjenu posakonazola i erlotiniba treba izbjegavati.

Ljekovite supstance koje se metaboliziraju pomoću CYP2C19

Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, koji je glavni enzim za metabolizam omeprazola. Zbog toga se može smanjiti metabolizam istovremeno upotrijebljenih tvari koje se također metaboliziraju pomoću CYP2C19, a sustavna izloženost tim tvarima se povećava. Primjeri takvih lijekova su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazil, diazepam i fenitoin.

Cilostazil

U unakrsnoj studiji je omeprazol, upotrijebljen u 40-miligramskim dozama kod zdravih ispitanika, povećao C_{max} cilostazila za 18 % i njegovu AUC za 26 % te C_{max} jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29 % i AUC tog metabolita za 69 %.

Fenitoin

Preporučuje se kontrola koncentracije fenitoina u plazmi prve dvije sedmice nakon početka liječenja omeprazolom; ako je provedeno prilagođavanje doza fenitoina, kontrolu i dalje prilagođavanje doze treba napraviti na kraju liječenja omeprazolom.

Nepoznati mehanizam

Sakvinavir

Primjena omeprazola istovremeno sa sakvinavirom/ritonavirovom uzrokovala je povećanje koncentracije sakvinavira u plazmi do približno 70 %, a bolesnici inficirani HIV-om to su dobro podnosili.

Takrolimus

Opisano je da istovremena primjena omeprazola povećava koncentraciju takrolimusa u serumu. Potrebno je intenzivnije kontrolirati koncentraciju takrolimusa i funkciju bubrega (klirens kreatinina), a dozu takrolimusa prilagoditi, ako je potrebno.

Metotreksat

Pri istovremenoj primjeni s inhibitorima protonske pumpe, u pojedinih pacijenata zabilježeni su povišeni nivoi metotreksata. Ukoliko se primjenjuju veće doze metotreksata, možda bi se trebao razmotriti privremeni prekid primjene omeprazola.

Učinci drugih lijekoviti supstanci na farmakokinetiku omeprazola

Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Budući da se omeprazol metabolizira pomoću CYP2C19 i CYP3A4, supstance koje inhibiraju CYP2C19 ili CYP3A4 (npr. klaritromicin i vorikonazol) povećavaju koncentraciju omeprazola u serumu jer smanjuju brzinu njegova metabolizma. Istovremeno liječenje vorikonazolom je više nego podvostručilo izloženost omeprazolu. Bolesnici su velike doze omeprazola dobro podnosili i općenito ne treba prilagođavati doze omeprazola. Prilagođavanje dolazi u obzir u bolesnika s jakim oštećenjem jetrene funkcije ili ako je indicirano dugotrajno liječenje.

Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Ljekovite supstance koje induciraju CYP2C19, CYP3A4 ili oba (npr. rifampicin i gospina trava) mogu smanjiti koncentraciju omeprazola u serumu jer povećavaju brzinu njegova metabolizma.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rezultati triju prospektivnih epidemioloških studija (više od 1000 nalaza nakon izloženosti) ne pokazuju nepoželjne učinke omeprazola na trudnoću ili na zdravlje ploda ili novorođenčeta. Omeprazol se može upotrebljavati za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Iako se omeprazol izlučuje u majčinu mlijeku, nije vjerovatno da bi tokom upotrebe terapijskih doza uticao na dijete.

Plodnost

Animalne studije s racemičnom miksturom omeprazola, primijenjenom oralnim putem, nisu pokazale djelovanja u odnosu na fertilitet.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije vjerovatno da bi lijek Ultop uticao na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama. Mogu se pojaviti nepoželjni učinci, npr. omaglica ili smetnje vida (pogledajte poglavlje 4.8). Bolesnici kojima se to dogodi, ne smiju voziti ili upravljati mašinama.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (1 do 10 %) su glavobolja, bolovi u trbuhu, zatvor, proljev, flatulencija i nauzeja ili povraćanje.

Tabelarni prikaz nuspojava

U programu kliničkih ispitivanja omeprazola i tokom njegove postmarketinške upotrebe, ustanovili su (ili su posumnjali) na sljedeće nuspojave lijeka. Niti jedan od tih učinaka nije bio ovisan o dozi. Dolje nabrojene nuspojave razvrstane su prema učestalosti i organskom sistemu (SOC). Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećem dogovoru: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), veoma rijetke ($< 1/10.000$), nije poznato (nije moguće ocijeniti na temelju podataka koji su na raspolaganju).

Organski sistem/učestalost	Nuspojava
Bolesti krvi i limfnog sistema	
Rijetke:	leukopenija, trombocitopenija
Veoma rijetke:	agranulocitoza, pancitopenija
Bolesti imunološkog sistema	
Rijetke:	reakcije preosjetljivosti, npr. povišena tjelesna temperatura, angioedem i anafilaktička reakcija/šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Rijetke:	hiponatrijemija
Veoma rijetke:	Hipomagnezijemija; teška hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcijemije. Hipomagnezijemija također može biti povezana i s hipokalijemijom.
Psijihijatrijski poremećaji	
Povremene:	nesanica
Rijetke:	agitiranost, smušenost, depresija
Veoma rijetke:	agresivnost, halucinacije
Bolesti nervnog sistema	
Česte:	glavobolja
Povremene:	omaglica, parestezije, pospanost
Rijetke:	poremećaji okusa
Očne bolesti	
Rijetke:	zamagljen vid
Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta	
Povremene:	vrtoglavica
Bolesti dišnih organa, prsnoga koša i medijastinalnog prostora	
Rijetke:	bronhospazam
Bolesti probavnih organa	
Česte:	bolovi u trbuhu, zatvorenost, proljev, flatulencija, nauzeja/povraćanje, polipi fundularne žlijezde (benigni)
Rijetke:	suha usta, stomatitis, kandidoza probavnih organa
Nije poznato	mikroskopski kolitis

Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda	
Povremene:	povišenje jetrenih enzima
Rijetke:	hepatitis sa žuticom ili bez nje
Veoma rijetke:	zatajenje jetre, encefalopatija u bolesnika s prethodnom bolesti jetre
Bolesti kože i potkožnog tkiva	
Povremene:	dermatitis, svrbež, osip, urtikarija
Rijetke:	alopecija, fotosenzibilnost
Veoma rijetke:	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Nije poznato	Subkutani kožni lupus erimatodes (vidjeti poglavlje 4.4.)
Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Povremene:	Fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme
Rijetke:	artralgija, mijalgija
Veoma rijetke:	slabost mišića
Bolesti mokraćnih organa	
Rijetke:	intersticijski nefritis
Poremećaji reprodukcije i dojki	
Veoma rijetke:	ginekomastija
Opće teškoće i promjene na mjestu aplikacije	
Povremene:	opće loše osjećanje, periferni edemi
Rijetke:	jače znojenje

Pedijatrijska populacija

Neškodljivost omeprazola su ocjenjivali kod ukupno 310 djeteta, u dobi od 0 do 16 godina s bolesti zbog kiseline. Na raspolaganju su nedostadni podaci o dugoročnoj neškodljivosti sakupljeni kod 46 djeteta, koji su u kliničkoj studiji zbog teškog erozivnog ezofagitisa dobivali terapiju održavanja omeprazolom do 749 dana. Karakteristike nuspojava bile su općenito jednake kao kod odraslih, tokom kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja. Nema dugoročnih podataka o učincima liječenja omeprazolom na pubertet i rast.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Postoji malo informacija o učincima predoziranja kod čovjeka. U literaturi su opisane doze do 560 mg, a postoje povremeni izvještaji o pojedinačnim dozama do 2400 mg omeprazola (to je 120 puta veća doza od uobičajene preporučene kliničke doze). Bili su opisani nauzeja, povraćanje, omaglica, bolovi u truhu, proljev i glavobolja. Također su u pojedinim slučajevima bile opisane apatija, depresija i smušenost.

Opisani simptomi bili su prolazni i nisu izvještavali ni o kakvom ozbiljnom ishodu. Brzina uklanjanja se porastom doza nije promijenila (kinetika prvog reda). Ako je liječenje potrebno, ono je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: inhibitori protonske pumpe; ATC šifra: A02BC01.

Mehanizam djelovanja

Omeprazol, koji je racematna smjesa dvaju enantiomera, smanjuje izlučivanje želučane kiseline pomoću vrlo usmjerenog mehanizma djelovanja. Specifičan je inhibitor kiselinske pumpe u parijetalnim stanicama. Djeluje brzo i omogućuje nadzor reverzibilnom inhibicijom izlučivanja želučane kiseline doziranjem jedanput na dan.

Omeprazol je slaba baza. U jako kiseljoj okolini unutarstaničnih kanalića unutar parijetalnih stanica koncentrira se i pretvara u aktivni oblik te koči enzim $H^+ K^+ \text{-ATPazu}$ - kiselinsku pumpu. Taj učinak na zadnji stupanj nastajanja želučane kiseline ovisan je o dozi i omogućuje izvanredno djelotvornu blokadu bazalnog i stimuliranog izlučivanja kiseline, bez obzira na podražaj.

Farmakodinamski učinci

Sve primijećene farmakodinamske učinke moguće je razjasniti učinkom omeprazola na izlučivanje kiseline.

Uticao na izlučivanje želučane kiseline

Peroralna primjena omeprazola jedanput na dan omogućuje brzu i djelotvornu inhibiciju izlučivanja želučane kiseline po danu i po noći; najveći učinak postiže nakon 4 dana liječenja. Dozom od 20 mg omeprazola se zatim u bolesnika s ulkusom na dvanaesniku očuva prosječno barem 80 % -tno smanjivanje 24-satne želučane kiselosti; pritom je prosječno smanjivanje najvećeg izlučivanja kiseline nakon stimulacije pentagastrinom 24 sata nakon primjene lijeka približno 70 %.

Peroralna upotreba 20 mg omeprazola u bolesnika s ulkusom na dvanaesniku sačuva želučani pH \geq 3 prosječno 17 sati 24-satnog razdoblja.

Omeprazol smanjuje izlučivanje kiseline i kiselost u želucu i na taj način kod bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti o dozi smanjuje/normalizira izloženost jednjaka kiselini. Inhibicija izlučivanja kiseline povezana je s površinom ispod krivulje plazmatske koncentracije omeprazola prema vremenu (AUC), a ne sa stvarnom koncentracijom u plazmi kod određenog vremena.

Tokom liječenja omeprazolom nisu opazili tahiflaksiju.

Učinak na H. pylori

H. pylori je povezan s peptičkom ulkusnom bolesti, uključujući ulkusnu bolest na dvanaesniku i želucu. *H. pylori* je jedan od glavnih čimbenika za nastanak gastritisa. *H. pylori* i želučana kiselina su između glavnih čimbenika za pojavu peptičke ulkusne bolesti. *H. pylori* je također jedan od glavnih čimbenika za nastanak atrofičnog gastritisa, koji povećava rizik za pojavu raka na želucu.

U bolesnika s peptičkim ulkusima uklanjanje *H. pylori* omeprazolom i antimikrobnim lijekovima prate veliki udjeli izlječenja i dugotrajnih remisija.

Ispitali su dvojna liječenja, međutim pokazala su se manje djelotvorna od trojnih. Ipak, mogu doći u obzir ako zbog poznate preosjetljivosti nije moguće primijeniti niti jednu trojnu kombinaciju.

Drugi učinci povezani s inhibicijom kiseline

Tokom dugotrajnog liječenja bilo je opisano nešto češće pojavljivanje želučanih glandularnih cista. Te promjene su fiziološka posljedica izrazito inhibiranog izlučivanja želučane kiseline, benigne su i prema svemu sudeći reverzibilne.

Smanjena želučana kiselost iz bilo kojeg razloga, uključujući i zbog primjene inhibitora protonske pumpe, u želucu povećava broj bakterija koje su normalno prisutne u gastrointestinalnom traktu.

Terapija s lijekovima koji smanjuju želučanu kiselost, može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* infekcije i, kod hospitaliziranih pacijenata, moguće također i za *Clostridium difficile*.

Tokom liječenja s antisekretornim lijekovima povećava se serumski gastrin, kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišen nivo CgA može interferirati s pretragama na neuroendokrine tumore. Izvještaji iz literature ukazuju da liječenje s inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA. Ako se CgA i nivoi gastrina ne normaliziraju nakon 5 dana, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja s omeprazolom.

Povećani broj ECL (*eng. Enterochromaffin Like Cells - ECL*) ćelija, koji je možda povezan s povećanjem serumskog gastrina, uočen je nekih pacijenata (i djeca i odrasli) tokom dugoročnog liječenja s omeprazolom. Smatra se da ti nalazi nemaju klinički značaj.

Primjena u pedijatriji

U nekontroliranoj studiji kod djece (u dobi od 1 do 16 godina) s teškim refluksnim ezofagitisom, omeprazol je u dozama od 0,7 do 1,4 mg/kg poboljšao stupanja ezofagitisa u 90 % slučajeva te je bitno smanjio simptome refluksa. U jednostruko slijepoj studiji su djecu, u dobi od 0 do 24 mjeseca, koja su imala klinički utvrđenu gastroezofagealnu refluksnu bolest, liječili s 0,5, 1,0 ili 1,5 mg omeprazola/kg. Učestalost pojave povraćanja ili regurgitacije smanjila se nakon 8 sedmica liječenja za 50 %, bez obzira na dozu.

Uklanjanje H. pylori kod djece

Randomizirana, dvostruko slijepa studija (Héliotova studija) je pokazala da je omeprazol u kombinaciji s dvama antibioticima (amoksicilinom i klaritromicinom) sigurna i djelotvorna terapija infekcije s *H. pylori* kod djece s gastritisom, u dobi od 4 godine ili više: postotak uklanjanja *H. pylori*: 74,2 % (23/31 bolesnika) kombinacijom omeprazol + amoksicilin + klaritromicin i 9,4 % (3/32 bolesnika) kombinacijom amoksicilin + klaritromicin. Međutim, nisu ustanovili kliničku korist što se tiče dispeptičkih simptoma. Ova studija nije donijela nikakve informacije o djeci mlađoj od 4 godine.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Budući da su omeprazol i omeprazolat magnezij kiseliniski labilni, peroralno se upotrebljavaju u gastrorezistentnim zrcima u kapsulama ili tabletama. Apsorpcija omeprazola je brza, a najveću koncentraciju u plazmi dostiže približno 1 do 2 sata nakon doziranja. Apsorpcija omeprazola vrši se u tankom crijevu i obično je završena za 3 do 6 sati. Istovremena konzumacija hrane ne utiče na biološku raspoloživost. Sistemska raspoloživost (biološka raspoloživost) nakon jedne peroralne doze omeprazola je približno 40 %. Nakon višekratnog doziranja jedanput na dan, biološka raspoloživost se povećava na približno 60 %.

Raspodjela

Prividni volumen raspodjele u zdravih ispitanika je približno 0,3 l/kg tjelesne mase. Omeprazol je 97 % vezan na bjelančevine u plazmi.

Biotransformacija Omeprazol se potpuno metabolizira sustavom citohroma P450 (CYP). Glavni dio njegova metabolizma ovisan je o polimorfno izraženom CYP2C19; on je odgovoran za nastanak hidroksiomeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Preostali dio je ovisan o drugom specifičnom izoobliku, CYP3A4; on je odgovoran za nastanak omeprazolsulfona. Zbog velikog afiniteta omeprazola za CYP2C19, postoji mogućnost kompetitivne inhibicije i metaboličkog međusobnog djelovanja s drugim supstratima CYP2C19. Međutim, zbog malog afiniteta za CYP3A4, omeprazol nema potencijala za inhibiciju metabolizma drugih supstrata CYP3A4. Pored toga, omeprazol ne koči glavne enzime CYP.

Približno 3 % populacije bijelaca i od 15 do 20 % azijske populacije nema funkcionalnog enzima CYP2C19 te ih nazivamo slabi metabolizatori. Kod takvih osoba metabolizam omeprazola vjerojatno uglavnom katalizira CYP3A4. Nakon višekratne upotrebe 20 mg omeprazola jedanput na dan, prosječna AUC kod slabih metabolizatora bila je približno 5 do 10 puta veća nego kod osoba s funkcionalnim enzimom CYP2C19 (dobrih metabolizatora). Za 3 do 5 puta bila je veća i prosječna najveća koncentracija u plazmi. Ti rezultati ne utiču na doziranje omeprazola.

Izlučivanje

Eliminacijsko poluvrijeme omeprazola u plazmi je obično kraće od jednog sata, kako nakon jednokratne tako i nakon višekratne peroralne upotrebe jedanput na dan. Omeprazol se između doza potpuno ukloni iz plazme i ne nakuplja se kod primjene jedanput na dan. Skoro 80 % peroralne doze omeprazola izlučuje se u obliku metabolita u urinu, a ostatak u stolici; sadržaj u stolici potiče prije svega od izlučivanja u žuči.

Linearnost/ne-linearnost

AUC omeprazola se ponavljano upotrebom povećava. Povećanje je ovisno o dozi i uzrokuje nelinearnu povezanost između doza i AUC nakon višekratne upotrebe. Ova ovisnost o vremenu i dozi posljedica je manjeg metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa omeprazola; uzrok je vjerovatno blokada enzima CYP2C19 omeprazolom i/ili njegovim metabolitima (npr. sulfonom).

Kao što je ustanovljeno, niti jedan metabolit ne utječe na izlučivanje želučane kiseline.

Posebne skupine bolesnika

Oštećena funkcija jetre

Kod bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, metabolizam omeprazola je narušen i posljedica je povećanje AUC. Omeprazol za vrijeme upotrebe jedanput na dan nije pokazao sklonost nakupljanju.

Oštećena funkcija bubrega

Kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega farmakokinetika omeprazola nije promijenjena, uključujući sistemsku biološku raspoloživost i brzinu uklanjanja.

Stariji bolesnici

Brzina metaboliziranja omeprazola je kod starijih bolesnika (od 75 do 79 godina) nešto manja.

Pedijatrijski bolesnici

Za vrijeme primjene preporučenih doza kod djece u dobi iznad jedne godine, koncentracija u plazmi bila je slična kao u odraslih. Zbog male sposobnosti za metabolizam omeprazola, klirens omeprazola u djece mlađe od 6 mjeseci je mali.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U cjeloživotnim studijama na štakorima koji su dobivali omeprazol, opažali su hiperplaziju želučanih ECL-stanica i karcinoide. Ove promjene su posljedica trajne hipergastrinemije zbog inhibiranja kiseline. Slični su bili rezultati istraživanja nakon liječenja antagonistima H₂-receptora, inhibitorima protonске pumpe i nakon djelomične fundektomije. Ove promjene, dakle, nisu posljedica neposrednog učinka bilo koje ljekovite supstance.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

saharoza

kukuruzni škrob

teški magnezij subkarbonat

hidroksipropilceluloza (E463)

natrij laurilsulfat

30 %-tna disperzija kopolimera (1 : 1) metakrilne kiseline i etakrilata

talk (E553b)

makrogol 6000

titan dioksid (E171)

Ovojnica kapsule:

titan dioksid (E171)

crveni željezo oksid (E172)

želatina (E441)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

Blister: 2 godine.

Plastični spremnik: 3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od vlage.

6.5 Vrsta ambalaže i sadržaj

Odobreno
ALMBIH
6.12.2021.

Ulotop 20 mg

Blister (Al-folija, PVC/PE/PVDC/PE/PVC-folija): 14 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih (2 blistera po 7 kapsula), u kutiji.

Plastični spremnik, plastični zatvarač sa sredstvom za sušenje: 14 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih, u kutiji.

Ulotop 40 mg

Blister (Al-folija, PVC/PE/PVDC/PE/PVC-folija): 14 ili 28 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih (2 ili 4 blistera po 7 kapsula), u kutiji.

Plastični spremnik, plastični zatvarač sa sredstvom za sušenje: 14 ili 28 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Ulotop, 20 mg, 14 kapsula (blister pakovanje): 04-07.2-9448/11 od 11.02.2013.

Ulotop, 20 mg, 14 kapsula (plastična bočica): 04-07.2-9449/11 od 11.02.2013.

Ulotop, 40 mg, 14 kapsula (plastična bočica): 04-07.2-9451/11 od 11.02.2013.

Ulotop, 40 mg, 14 kapsula (blister pakovanje): 04-07.2-9450/11 od 11.02.2013.

Ulotop, 40 mg, 28 kapsula (plastična bočica): 04-07.2-9453/11 od 11.02.2013.

Ulotop, 40 mg, 28 kapsula (blister pakovanje): 04-07.2-9452/11 od 11.02.2013.

**Odobreno
ALMBIH
6.12.2021.**