

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Utop® 20 mg kapsula të forta acido-rezistente

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

1 kapsulë e fortë acido-rezistente përmban 20 mg omeprazol.

Ekscipient:

	Utop 20 mg
Sukrozë	105.8 mg

Për listën e plotë të ekscipientëve, shikoni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Kapsulë e fortë acido-rezistente

20 mg: kapsulë me trup ngjyrë roze të çelët dhe kapak me ngjyrë kafe në roze që përmban peleta të bardha pak në të verdhë apo pak në roze.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Kapsulat Utop indikohen për:

Të rriturit

- Trajtimi i ulçerave duodenale
- Parandalimi i rikthimit të ulçerave duodenale
- Trajtimi i ulçerave gastrik
- Parandalimi i rikthimit të ulçerave gastrike
- Në kombinim me antibiotikët e përshtatshëm, çrrënjosje e *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) në sëmundjen e ulçerës peptike
- Trajtimi i ulçerave gastrike dhe duodenale që lidhen me NSAID-ët
- Parandalimi i ulçerave gastrike dhe duodenale që lidhen me NSAID-ët te pacientët në rrezikshmëri
- Trajtimi i refluksit ezofagit
- Menaxhimi afatgjatë i pacientëve me refluks ezofagit të shëruar
- Trajtimi i sëmundjes simptomatike të refluksit gastro- ezofagal
- Trajtimi i sindromës Zollinger-Ellison

Përdorimi te fëmijët

Fëmijët mbi moshën 1 vjeçare dhe peshë ≥ 10 kg

- Trajtimi i refluksit ezofagit
- Trajtimi simptomatik i djegësirës së stomakut dhe regurgitacion i acidit në sëmundjet e refluksit gastro- ezofagal

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Fëmijët dhe adoleshentët në moshë mbi 4 vjeçare

- Në kombinim me antibiotikët për trajtimin e ulçerës duodenale të shkaktuar nga *H. Pylori*

4.2 Dozimi dhe metoda e administrimit

Dozimi te adoleshentët

Trajtimi i ulçerave duodenale

Te pacientët me ulcerë duodenale aktive rekomandohet doza e Ultrop 20 mg një herë në ditë. Në shumicën e pacientëve, shërimi paraqitet brenda dy javëve. Për ata pacientë të cilët mund të mos jenë shëruar plotësisht pas kursit fillestar, shërimi zakonisht ndodh gjatë periudhës prej dy javëve shtesë të trajtimit. Te pacientët me ulcerë duodenale me reagim të dobët, rekomandohet Ultrop 40 mg një herë në ditë dhe shërimi zakonisht arrihet brenda katër javëve.

Parandalimi i riparaqitjes së ulçerave duodenale

Për parandalimin e riparaqitjes së ulçerës duodenale tek pacientët negativ në *H. Pylori* apo kur çrrënjësja e *H. pylori* nuk është e mundur, doza e rekomanduar është Ultrop 20 mg një herë në ditë. Te disa pacientë, doza ditore prej 10 mg mund të jetë e mjaftueshme. Në rast se terapia dështon, doza mund të rritet deri 40 mg.

Trajtimi i ulçerave gastrike

Doza e rekomanduar është Ultrop 20 mg një herë në ditë. Te shumica e pacientëve shërimi ndodh brenda katër javëve. Për ata pacientë të cilët mund të mos jenë shëruar plotësisht pas kursit fillestar, shërimi zakonisht ndodh gjatë periudhës prej dy javëve shtesë të trajtimit. Te pacientët me ulcerë duodenale me reagim të dobët, rekomandohet Ultrop 40 mg një herë në ditë dhe shërimi zakonisht arrihet brenda tetë javëve.

Parandalimi i riparaqitjes së ulçerave gastrike

Për parandalimin e riparaqitjes te pacientët me ulçerë gastrike me reagueshmëri të dobët, doza e rekomanduar është Ultrop 20 mg një herë në ditë. Nëse është e nevojshme, doza mund të rritet në Ultrop 40 mg një herë në ditë.

Çrrënjësja e H. pylori në sëmundjen e ulçerës peptike

Për çrrënjësjen e *H. pylori*, gjatë përzgjedhjes së antibiotikëve duhet marrë në konsideratë tolerancën individuale e pacientit në barëra dhe duhet të ndërmerren në përputhje modelet e kombëtare, rajonale dhe lokale të rezistencës dhe udhëzimet për trajtim.

- Ultrop 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksisilin 1,000 mg, secila dy herë në ditë për një javë, ose
- Ultrop 20 mg + klaritromicin 250 mg (në mënyrë alternative 500 mg) + metronidazol 400 mg (ose 500 mg ose tinidazol 500 mg), secila dy herë në ditë për një javë, ose
- Ultrop 40 mg një herë në ditë me amoksisilin 500 mg dhe metronidazol 400 mg (ose 500 mg ose tinidazol 500 mg), që te dyja tri herë në ditë për një javë.

Në secilin regjim, nëse pacienti ende është pozitiv në *H. pylori*, terapia duhet përsëritur.

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Trajtimi i ulçerave gastrike dhe duodenale që lidhen me NSAID-ët

Për trajtimin e ulçerave gastrike dhe duodenale që lidhen me NSAID-ët, doza e rekomanduar është Ultop 20 mg një herë në ditë. Te shumica e pacientëve, shërimi ndodh brenda katër javëve. Për ata pacientë të cilët mund të mos jenë shëruar plotësisht pas kursit fillestar, shërimi zakonisht ndodh gjatë periudhës shtesë prej katër javëve trajtim.

Parandalimi i ulçerave gastrike dhe duodenale që lidhen me NSAID-ët te pacientët me rrezikshmëri

Për parandalimin e ulçerave gastrike dhe duodenale që lidhen me NSAID-ët te pacientët me rrezikshmëri (mosha >60, me të kaluar me ulçera gastrike dhe duodenale, të kaluar me gjakderdhje GI), doza e rekomanduar është Ultop 20 mg një herë në ditë.

Trajtimi i refluksit ezofagit

Doza e rekomanduar është Ultop 20 mg një herë në ditë. Te shumica e pacientëve, shërimi ndodh brenda katër javëve. Te pacientët që mund të mos jenë shëruar plotësisht pas kursit fillestar, shërimi zakonisht ndodh gjatë periudhës shtesë prej katër javëve trajtim.

Te pacientët me ezofagit të rëndë, rekomandohet Ultop 40 mg një herë në ditë dhe shërimi zakonisht arrihet brenda tetë javëve.

Menaxhimi afatgjatë te pacientët me refluks ezofagit të shëruar

Për menaxhimin afatgjatë te pacientët me refluks ezofagit të shëruar doza e rekomanduar është Ultop 10 mg një herë në ditë. Nëse është e nevojshme, doza mund të rritet në Ultop 20–40 mg një herë në ditë.

Trajtimi i sëmundjes simptomatike të refluksit gastro-ezofagal

Doza e rekomanduar është Ultop 20 mg në ditë. Pacientët mund të reagojnë në mënyrë adekuate në dozën 10 mg në ditë, prandaj duhet të merret në konsideratë rregullimi individual i dozës.

Nëse nuk është arritur kontrolli i simptomave pas katër javëve trajtim me Ultop 20 mg në ditë, rekomandohen kërkime të mëtejme.

Trajtimi i sindromës Zollinger-Ellison

Te pacientët me sindromë Zollinger-Ellison, doza duhet të rregullohet në mënyrë individuale dhe trajtimi të vazhdohet përderisa të indikohet në mënyrë klinike. Doza e rekomanduar fillestare është Ultop 60 mg në ditë. Të gjithë pacientët me sëmundje të rëndë dhe reagim joadekuat në terapitë tjera kanë arritur të kontrollohet në mënyrë efikase dhe më shumë se 90% e pacientëve janë mbajtur në dozat e Ultop 20-120 mg në ditë. Kur doza të tejkalojë Ultop 80 mg në ditë, doza duhet të ndahet dhe të jepet dy herë në ditë.

Dozimi te fëmijët

Fëmijët mbi moshën 1 vjeçare dhe peshë ≥ 10 kg

Trajtimi i refluksit ezofagit

Trajtimi simptomatik i djegësirës së stomakut dhe regurgacionit të acidit te sëmundja e refluksit gastro-ezofagal

Rekomandimet për dozim janë si në vijim:

Mosha	Pesha	Dozimi
-------	-------	--------

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Mosha $\geq$ 1 vjeç	10–20 kg	10 mg një herë në ditë. Doza mund të rritet në 20 mg një herë në ditë, nëse është e nevojshme.
Mosha $\geq$ 2 vjeç	>20 kg	20 mg një herë në ditë. Doza mund të rritet në 40 mg një herë në ditë, nëse është e nevojshme.

Refluks ezofagit: Koha e trajtimit është 4-8 javë.

Trajtimi simptomatik i djegësirës së stomakut dhe regurgacionit të acidit të sëmundja e refluksit gastro-ezofagal:

Koha e trajtimit është 2-4 javë. Nëse nuk është arritur kontrolli i simptomave pas 2-4 javëve, duhet që pacienti të shqyrtohet më tej.

Fëmijët dhe adoleshentët mbi moshën 4 vjeçare

Trajtimi i ulçerës duodenale të shkaktuar nga H. pylori

Gjatë përzgjedhjes së terapisë me kombinim të përshtatshëm, duhet pasur në konsideratë udhëzimet zyrtare kombëtare, rajonale dhe lokale lidhur me rezistencën bakteriale, kohëzgjatjen e trajtimit (më e zakonshmeja 7 ditë, por nganjëherë deri në 14 ditë), dhe përdorimi i përshtatshëm i agjentëve antibakterial.

Trajtimi duhet të mbikëqyret nga specialisti.

Rekomandimet për dozim janë si në vijim:

Pesha	Dozimi
15–30 kg	Kombinimi me dy antibiotikë: Ultop 10 mg, amoksisilin 25 mg/kg të peshës trupore dhe klaritromicin 7.5 mg/kg të peshës trupore të gjitha të administruara së bashku dy herë në ditë për një javë.
31–40 kg	Kombinimi me dy antibiotikë: Ultop 20 mg, amoksisilin 750 mg dhe klaritromicin 7.5 mg/kg të peshës trupore, të gjitha të administruara dy herë në ditë për një javë.
> 40 kg	Kombinimi me dy antibiotikë: Ultop 20 mg, amoksisilin 1 g dhe klaritromicin 500 mg, të gjitha të administruara dy herë në ditë për një javë.

Grupet e veçanta të popullatës

Funksion i dëmtuar renal

Nuk është e nevojshëm rregullimi i dozës te pacientët me funksion të dëmtuar renal (shiko seksionin 5.2).

Funksion i dëmtuar hepatic

Te pacientët me funksion të dëmtuar hepatic, mund të jetë e mjaftueshme doza ditore prej 10–20 mg (shiko seksionin 5.2).

Të moshuarit (mosha > 65 vjeç)

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës të moshuarit (shiko seksionin 5.2).

Metoda e administrimit

Kapsulat Ultop rekomandohet të merren në mëngjes, preferohet të merren pa ushqim dhe të gëlltiten të plota me gjysmë gote ujë. Kapsulat nuk duhet të përtypen apo të shtypen.

Për pacientët me vështirësi në gëlltitje dhe për fëmijët që mund të pinë apo të gëlltisnin ushqim gjysmë të ngurtë

Pacientët mund të hapin kapsulën dhe të gëlltisnin përmbajtjen me gjysmë gote ujë apo pas përzierjes së përmbajtjes me lëng me aciditet të lehtë, p.sh. lëng frutash apo salcë molle, apo me ujë të pa-karbonizuar. Pacientët duhet të këshillohen që tretja duhet të merret menjëherë (apo brenda 30 minutave) dhe gjithmonë të përzihet para se të pihet dhe të pasohet me një gjysmë gote ujë për shpërlarje.

Në mënyrë alternative, pacientët mund të thithin kapsulën dhe të gëlltisnin peletat me gjysmë gote ujë. Peletat e mbështjellura nuk duhen përtypur.

4.3 Kundër-indikacionet

Hipersenzitivitet në omeprazol, benzimidazolet e zëvendësuara apo në ndonjërin nga ekscipientët.

Omeprazol, sikur inhibitorët tjerë të pompës protonike (PPI-të), nuk duhet marrë njëkohësisht me nelfinavir (shiko seksionin 4.5).

4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Në prani të çfarëdo simptomave alarmuese (p.sh. humbje e konsiderueshme e paqëllimtë e peshë, vjellje e përsëritur, disfagia, hematemeza apo melena) dhe kur dyshohet apo është i pranishëm ulçera gastrike, duhet përjashtuar malinjiteti duhet përjashtuar, pasi që trajtimi mund të lehtësojë simptomat dhe të vonojë diagnozën.

Nuk rekomandohet bashkë-administrimi i atazanavir me inhibitorë të pompës protonike (shiko seksionin 4.5). Nëse gjykohet që kombinimi i atazanavir me inhibitorë të pompës protonike është i pashmangshëm, rekomandohet monitorimi klinik prej së afërmi (p.sh. ngarkesa virale) në kombinim me rritjen e dozës së atazanavirit në 400 mg me 100 mg ritonavir; omeprazol 20 mg nuk duhet tejkaluar.

Omeprazol, sikur të gjitha barërat bllokuese të acidit, mund të reduktojë absorbimin e vitaminës B₁₂ (cianokobalaminë) për shkak të hipo- apo aklorhidrisë. Kjo duhet të merret në konsideratë te pacientët me rezerva trupore të reduktuara të vitaminës B₁₂ apo me faktorë rrezikshmërie për reduktim të absorbimit të vitaminës B₁₂ në terapi afatgjatë.

Omeprazol është inhibitor i CYP2C19. Kur fillohet apo përfundon trajtimi me omeprazol, duhet të merret në konsideratë potenciali për ndërveprime me barërat që metabolizohen përmes CYP2C19. Një ndërveprim është vërejtur ndërmjet klopidoqrelit dhe omeprazolit (shiko seksionin 4.5). Relevanca klinike e këtij ndërveprimi është e pasigurt. Si parandalim, duhet dekurajuar përdorimin e njëkohshëm i omeprazolit dhe klopidoqrelit.

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Për disa fëmijë me sëmundje kronike mund të kërkohet trajtim afatgjatë, edhe pse nuk rekomandohet ai.

Trajtimi me inhibitorë të pompës protonike mund të çojë në rritje të lehtë të rrezikut për infeksione gastrointestinale, siç janë ato me *Salmonella* dhe *Campylobacter* (shiko seksionin 5.1).

Sikur në të gjitha trajtimet afatgjata, posaçërisht kur tejkalohet periudha e trajtimit prej 1 viti, pacientët duhet të mbahen nën mbikëqyrje të rregullt.

Hipomagnezemia e rëndë është raportuar te pacientët e trajtuar me PPI, siç janë omeprazoli, për së paku tre muaj dhe në shumicën e rasteve për një vit. Manifestimet e rënda të hipomagnezemisë, siç janë lodhja, tetania, deliriumi, konvulzionet, marramendja dhe aritmia ventrikulare mund të paraqiten, por ato mund të fillojnë në mënyrë të fshehtë e të dëmshme dhe mund të mos vihen re. Në shumicën e pacientëve të prekur, hipomagnezemia është përmirësuar pas zëvendësimit të magnezit dhe ndërprerjes së PPI-së.

Për pacientët që priten të kanë trajtim të prolonguar apo ata që marrin PPI-të me digoksin apo barëra që mund të shkaktojnë hipomagnezeminë (p.sh. diuretikët), profesionistët shëndetësorë duhet të marrin në konsideratë matjen e niveleve të magnezit para fillimit të trajtimit me PPI dhe në mënyrë periodike gjatë trajtimit.

Inhibitorët e pompës protonike, veçanërisht nëse përdoren në doza të larta dhe në kohëzgjatje të gjatë (> 1 vit), mund të rrisin mesatarisht rrezikun e frakturës së legenit, kyçit të dorës apo shtyllës kurrizore, kryesisht te të moshuarit apo në prani të faktorëve tjerë të njohur të rrezikshmërisë. Studimet vëzhguese sugjerojnë që inhibitorët e pompës protonike mund të rrisin rrezikun e përgjithshëm të frakturave me 10-40%. Një pjesë e kësaj rritjeje mund të jetë për shkak të faktorëve tjerë të rrezikshmërisë. Pacientët me rrezikshmëri nga osteoporoza duhet të marrin përkujdesje sipas udhëzimeve klinike aktuale dhe duhet të marrin në mënyrë adekuate vitaminë D dhe kalcium.

Interferenca me analizat laboratorike

Niveli i rritur i Chromogranin A (CgA) mund të pengojë hulumtimin e tumorëve neuroendokrine. Për të parandaluar këto pengesa, duhet ndërprerë trajtimin me Ultop më së paku 5 ditë para matjes së CgA (shih seksionin 5.1). Nëse nivelet e CgA dhe gastrinës nuk janë kthyer në vlera referente pas matjes së parë, matja duhet të përsëritet 14 ditë pas ndërprerjes së trajtimit me inhibitorë të pompës së protonit.

Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE)

Inhibitorët e pompës protonike lidhen me raste shumë të rralla të SCLE-së. Nëse paraqiten plagë, posaçërisht në zonat e lëkurës të ekspozuara ndaj diellit, dhe nëse shoqërohen me artralgi, pacienti duhet të kërkojë ndihmë mjekësore menjëherë dhe profesionisti shëndetësor duhet të marrë në konsideratë ndërprerjen e Ultop. SCLE-ja pas trajtimit paraprak me inhibitorë të pompës protonike mund të rrisë rrezikun nga SCLE-ja me inhibitorë tjerë të pompës protonike.

Informata të veçanta lidhur me disa nga përbërësit

Ultop përmban sukrozë. Pacientët me probleme të rralla të trashëguara të mostolerancës së fruktozës, keqabsorbim të glukozës-galaktozës apo insuficiencë të sukrazës-izomaltazës nuk duhet të marrin këtë bar.

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Efektet e omeprazolit në farmakokinetikën e substancave tjera aktive

Substancat aktive me absorbim që varet nga pH-ja

Aciditeti i rënë intragastrik gjatë trajtimit me omeprazol mund të rrisë apo ulë absorbimin e substancave aktive me absorbim që varen nga pH-ja gastrike.

Nelfinavir, atazanavir

Nivelet në plazma të nelfinavir dhe atazanavir bien në rast të bashkë-administrimit me omeprazol.

Administrimi i njëkohshëm i omeprazol me nelfinavir kundërrindikohet (shiko seksionin 4.3). Bashkë-administrimi i omeprazolit (40 mg një herë në ditë) ka zvogëluar ekspozimin mesatar të nelfinavirit me ca. 40% si dhe ekspozimin mesatar të metabolitit M8 që është farmakologjikisht aktiv me ca. 75–90%. Ndërveprimi gjithashtu mund të përfshijë inhibimin CYP2C19.

Administrimi i njëkohshëm i omeprazolit me atazanavir nuk rekomandohet (shiko seksionin 4.4). Administrimi i njëkohshëm i omeprazolit (40 mg një herë në ditë) dhe atazanavirit 300 mg/ritonavir 100 mg te vullnetarët e shëndetshëm ka rezultuar në rënie prej 75% të ekspozimit të atazanavirit. Rritja e dozës së atazanavirit në 400 mg nuk ka kompensuar ndikimin e omeprazolit në ekspozimin e atazanavirit. Bashkë-administrimi i omeprazolit (20 mg një herë në ditë) me atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg te vullnetarët e shëndetshëm ka rezultuar në rënie prej afërsisht 30% në ekspozimin e atazanavirit krahasuar me atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg një herë në ditë.

Digoksin

Trajtimi i njëkohshëm me omeprazol (20 mg në ditë) dhe digoksin te subjektet e shëndetshme ka rritur biodisponueshmërinë e digoksinës me 10%. Toksiciteti me digoksinë është raportuar rrallëherë. Megjithatë, duhet pasur kujdes kur omeprazol u jepet pacientëve të moshuar në doza të larta. Atëherë duhet të shtohet monitorimi terapeutik i barit për digoksin.

Klopidogrel

Në studim klinik të gërshetuar, klopidogrel (300 mg dozë e lartë fillestare e pasuar me 75 mg/ditë) si e vetëm dhe me omeprazol (80 mg në të njëjtën kohë me klopidogrel) janë administruar për 5 ditë. Ekspozimi në metabolitin aktiv të klopidogrel kishte rënë me 46% (Dita 1) dhe 42% (Dita 5) kur klopidogrel dhe omeprazol janë administruar bashkë. Inhibimi mesatar i bashkimit të plateleve (IPA) ishte zvogëluar me 47% (24 orë) dhe 30% (Dita 5) kur klopidogrel dhe omeprazol ishin administruar bashkë. Në një studim tjetër është treguar që administrimi i klopidogrelit dhe omeprazolit në kohë të ndryshme nuk ka parandaluar ndërveprimin e tyre që me gjasë shtyhet nga efekti inhibues i omeprazolit në CYP2C19. Të dhëna inkonsistente lidhur me implikimet klinike të këtij ndërveprimi PK/PD në aspektin e ngjarjeve të mëdha kardiovaskulare janë raportuar nga studimet vëzhguese dhe ato klinike.

Substancat tjera aktive

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Absorbimi i posakonazolit, erlotinibit, ketokonazolit dhe itraconazolit zvogëlohet konsiderueshëm dhe kështu mund të dobësohet efikasiteti klinik. Përdorimi i njëkohshëm i posakonazolit dhe erlotinibit duhet shmangur.

Substancat aktive që metabolizohen nga CYP2C19

Omeprazol është inhibitor mesatar i CYP2C19, enzimës kryesore që metabolizon omeprazolin. Në këtë mënyrë, metabolizimi i substancave të njëkohshme që gjithashtu metabolizohen nga CYP2C19 mund të bie dhe të rritet ekspozimi sistematik në këto substanca. Shembuj të barërave të tilla janë R-varfarini dhe antagonistët tjerë të vitaminës K, cilostazoli, diazepami dhe fenitoina.

Cilostazol

Omeprazoli i dhënë në dozat prej 40 mg subjekteve të shëndetshme në studim të gërshetuar, ka rritur C_{max} dhe AUC-në për cilostazolin me 18% dhe 26%, respektivisht, dhe për njërin nga metabolitët e tij me 29%, respektivisht 69%.

Fenitoin

Gjatë dy javëve të para pas fillimit të trajtimit me omeprazol rekomandohet monitorimi i përqendrimit të fenitoinës në plazmë, dhe në rast të rregullimit të dozës të fenitoinës, duhet të bëhet monitorimi dhe rregullimi i mëtejshëm i dozës pas fundit të trajtimit me omeprazol.

Mekanizmi i panjohur

Sakuinavir

Administrimi i njëkohshëm i omeprazolit me sakuinavir/ritonavir ka rezultuar në nivele të rritura deri në afërsisht 70% për sakuinavir, që lidhet me tolerueshmëri të mirë të pacientët e infektuar me HIV.

Takrolimus

Administrimi i njëkohshëm i omeprazolit është raportuar se rritë nivelet e takrolimusit në serum. Duhet të bëhet monitorim i shtuar i përqendrimeve të takrolimusit si dhe funksionit renal (klirensi i kreatininës), dhe nëse është e nevojshme të bëhet rregullimi i dozimit të takrolimusit.

Metotreksati

Kur jepet bashkë me inhibitorë të pompës protonike, nivelet e metotreksatit janë raportuar se janë rritur te disa pacientë. Në rast të administrimit të dozave të larta të metotreksatit mund të merret në konsideratë tërheqja e përkohshme e terapisë me omeprazol.

Efektet e substancave tjera aktive në farmakokinetikën e omeprazolit

Inhibitorët e CYP2C19 dhe/ose CYP3A4

Meqë omeprazoli metabolizohet nga CYP2C19 dhe CYP3A4, substancat aktive që njihen që inhibojnë CYP2C19 apo CYP3A4 (siç janë klaritromicini dhe vorikonazoli) mund të çojnë në rritje të niveleve të omeprazolit në serum duke zvogëluar shkallën e metabolizimit të omeprazolit. Trajtimi i njëkohshëm me vorikonazol ka rezultuar në rritjen e ekspozimit më shumë se dyfish të omeprazolit. Meqë dozat e larta të omeprazolit janë toleruar mirë, në

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

përgjithësi nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës së omeprazolit. Megjithatë, rregullimet e dozës duhet të merren në konsideratë te pacientët me dëmtim të rëndë hepatic dhe në rastet kur indikohet trajtimi afatgjatë.

Nxitësit e CYP2C19 dhe/ose CYP3A4

Substancat aktive që njihen se nxisin CYP2C19 apo CYP3A4 apo të dyja (siç janë rifampicini dhe vorti i St John-it) mund të çojnë në rënie të niveleve të omeprazolit në serum duke rritur shkallën e metabolizimit të omeprazolit.

4.6 Shtatzënia dhe ushqyerja me gjë

Rezultatet nga tri studime prospektive epidemiologjike (më shumë se 1,000 rezultate të ekspozuara) nuk indikojnë efekte negative të omeprazolit në shtatzëni apo në shëndetin e fetusit/të porsalindurit. Omeprazol mund të përdoret gjatë shtatzënisë.

Omeprazol ekskretohet në qumështin e gjirit, por nuk ka të ngjarë të ndikojë në fëmijën kur përdoren dozat terapeutike.

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Utop nuk ka të ngjarë të ndikojë në aftësinë për të vozitur apo përdorur makineritë. Mund të paraqiten reaksionet negative nga bari, siç janë marramendja apo çrregullimet në të pamur (shiko seksionin 4.8). Në rast se preken nga këto, pacientët nuk duhet të vozisin apo të operojnë makineri.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Efektet më të zakonshme të padëshirueshme (1–10% të pacientëve) janë kokë dhimbja, dhimbja abdominale, konstipacioni, diarreja, fryrja dhe nauzea/vjellja.

Reaksionet negative në vijim janë identifikuar apo dyshuar në programet e eksperimenteve klinike për omeprazol dhe pas-marketingut. Asnjë nuk janë zbuluar se janë të varura nga doza. Reaksionet negative të listuara më poshtë janë klasifikuar sipas shpeshtësisë së paraqitjes dhe Klasës së Sistemeve të Organeve (KSO). Kategoritë e shpeshtësisë janë përcaktuar sipas marrëveshjes në vijim: Shumë e zakonshme ($\geq 1/10$), e zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$), e pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$), e rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$), shumë e rrallë ($< 1/10,000$), nuk njihen (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion).

KSO/shpeshtësia	Reaksionet negative
Çrregullimet e sistemit të gjakut dhe atij limfatik	
E rrallë:	Leukopeni, trombocitopenia
Shumë e rrallë:	Agranulocitoza, pancitopenia
Çrregullimet e sistemit imunitar	
E rrallë:	Reaksione hipersenzitive, p.sh. ethe, angioedemë dhe reaksion/shok anafilaktik

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri

E rrallë:	Hiponatremia
Nuk njihet:	Hipomagnezemia (<i>shiko seksionin 4.4</i>)

Çrregullimet psikiatrike

E pazakonshme:	Pagjumësi
E rrallë:	Agjitacion, konfuzion, depresion
Shumë e rrallë:	Agresivitet, halucinacione

Çrregullimet e sistemit nervor

E zakonshme:	Dhimbje koke
E pazakonshme:	Marramendja, parestezia, përgjumja
E rrallë:	Çrregullimet e shijes

Çrregullimet në sy

E rrallë:	Shikimi i mjegulluar
-----------	----------------------

Çrregullimet në vesh dhe labirint

E pazakonshme:	Vertigo
----------------	---------

Çrregullimet respiratore, torakike dhe mediastinale

E rrallë:	Bronkospazma
-----------	--------------

Çrregullimet gastrointestinale

E zakonshme:	Dhimbje abdominale, konstipacion, diarre, fryrje, nauze/vjellje, polipet e gjëndrave fundus (beninje)
E rrallë:	Tharje e gojës, stomatit, kadidiazë gastrointestinale, koliti mikroskopik

Çrregullimet hepatobiliare

E pazakonshme:	Rritje e enzimave të mëlçisë
E rrallë:	Hepatiti me apo pa verdhëz
Shumë e rrallë:	Dështimi hepatic, encefalopatia te pacientët me sëmundje para-ekzistuese të mëlçisë

Çrregullimet e indit lëkuror dhe atij nënlëkuror

E pazakonshme:	Dermatit, prurit, skuqe, urtikari
E rrallë:	Alopeci, fotosenzitivitet
Shumë e rrallë:	Eritema multiforme, sindroma Stevens-Johnson, nekrolizë toksike epidermale (TEN)
Nuk njihet:	Subacute cutaneous lupus erythematosus (<i>shiko seksionin 4.4</i>)

Çrregullimet muskulo-skeletore dhe të indit lidhor

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

E pazakonshme:	Frakturë e legenit, kyçit të dorës apo shtyllës kurrizore (<i>shiko seksionin 4.4</i>)
E rrallë:	Artralgjia, mialgjia
Shumë e rrallë:	Ligështim muskulator
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar	
E rrallë:	Nefrit intersticial
Çrregullimet në sistemin riprodhues dhe gjinj	
Shumë e rrallë:	Gjinekomastia
Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të administrimit	
E pazakonshme:	Malazë, edem periferike
E rrallë:	Rritje e djersitjes

Popullata pediatrike

Siguria e omeprazolit është vlerësuar te gjithsej 310 fëmijë të moshës 0 deri 16 vjeç me sëmundje që lidhen me acidin. Ka të dhëna të kufizuara lidhur me sigurinë afatgjatë nga 46 fëmijë që marrin terapi mbajtëse me omeprazol gjatë studimit klinik për ezofagit të rëndë eroziv për deri në 749 ditë. Profili i ngjarjeve negative ishte në përgjithësi i njëjtë sikur për të rriturit në trajtim afatshkurtër gjithashtu edhe për atë afatgjatë. Nuk ka të dhëna afatgjatë lidhur me efektet e trajtimit me omeprazol në pubertet dhe rritje.

4.9 Mbidozimi

Ekzistojnë të dhëna të kufizuara lidhur me efektet e mbidozave të omeprazol te njerëzit. Sipas literaturës janë përshkruar dozat deri në 560 mg dhe janë pranuar raporte të kohëpaskohshme kur dozat e vetme kanë arritur deri në 2,400 mg omeprazol (120 herë doza e rekomanduar klinike). Janë raportuar nauzea, vjellja, marramendja, dhimbja abdominale, diarreja dhe kokë dhimbja. Gjithashtu në raste individuale janë përshkruar edhe apatia, depresioni dhe konfuzioni.

Simptomat e përshkruara kanë qenë të përkohshme dhe nuk janë raportuar rezultate serioze. Shkalla e eliminimit ishte e pandryshuar (kinetika e radhës së parë) me rritje të dozave. Trajtimi, nëse është i nevojshëm, është simptomatik.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Inhibitorë të pompës prtonike, kodi ATC: A02BC01.

Mekanizmi i veprimit

Omeprazoli, përzierje racemike e dy enantiomerëve, zvogëlon sekretimin e acidit gastrik përmes mekanizmit shumë të shënjestrar të veprimit. Ai është inhibitorë specifik i pompës

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

acidike në qelizën parietale. Ai vepron shpejtë dhe ofron kontroll përmes inhibimit reverzibil të sekretimit të acidit gastrik me dozim një herë në ditë.

Omeprazol është bazë e dobët dhe përqendrohet dhe konvertohen në formë aktive në mjedis shumë acidik të kanalikulave brendaqelizore në qelizën parietale, ku inhibon enzimën $H^+K^+-ATPazë$ – pompa acidike. Ky efekt në hapin përfundimtar të procesit të formimit të acidit gastrik varet nga doza dhe mundëson inhibim shumë efektiv si të sekretimit bazik të acidit ashtu edhe sekretimit të stimuluar të acidit, pavarësisht nga stimulimi.

Efektet farmakodinamike

Të gjitha efektet e vërejtura farmakodinamike mund të shpjegohen me efektin e omeprazolit në sekretimin e acidit.

Efektet në sekretimin e acidit gastrik

Dozimi oral një herë në ditë mundëson inhibim të shpejtë dhe efektiv të sekretimit gjatë ditës dhe gjatë natës të acidit gastrik me efekt maksimal që arrihet brenda 4 ditëve trajtim. Te pacientët me ulçerë duodenale zbritja mesatare prej së paku 80 % në aciditetin intragastrik 24 orësh mbahet më pas me omeprazol 20 mg, me rënie mesatare në prodhimin maksimal të acidit pas stimulimit pentagastrin rreth 70% 24 orë pas marrjes së dozës.

Dozimi oral i omeprazolit 20 mg mban pH-në intragastrike prej ≥ 3 për kohën mesatare prej 17 orëve në periudhën prej 24 orëve te pacientët me ulçerë duodenale.

Si pasojë e zvogëlimit të sekretimit të acidit dhe aciditetit intragastrik, omeprazol në vartësi të dozës redukton/normalizon ekspozimin e ezofagut në acid te pacientët me sëmundje të refluksit gastro-ezofagal. Inhibimi i sekretimit të acidit lidhet me zonën nën lakoren e kohës së përqendrimit në plazmë (AUC) të omeprazolit dhe jo me përqendrime faktike në plazma në një moment të caktuar.

Gjatë trajtimit me omeprazol nuk është vërejtur takifilaksi.

Efekti në H. pylori

H. pylori lidhet me sëmundjen e ulçerës peptike, duke përfshirë sëmundjen e ulçerës duodenale dhe asaj gastrike. *H. Pylori* është faktor kryesor në zhvillimin e gastritit. *H. Pylori* bashkë me acidin gastrik janë faktorët kryesor në zhvillimin e sëmundjes së ulçerës peptike. *H. Pylori* është faktor kryesor në zhvillimin e gastritit atrofik, i cili lidhet me rritjen e rrezikshmërisë së zhvillimit të kancerit gastrik.

Çrrënjosja e *H. pylori* me omeprazol dhe antimikrobik lidhet me shkallë të larta të shërimit dhe lehtësim afatgjatë të ulçerave peptike.

Janë testuar terapitë e dyfishta dhe është zbuluar se janë më pak efikase sesa terapitë e trefishta. Megjithatë, ato mund të merren në konsideratë në rastet kur hipersenzitiviteti i njohur parandalon përdorimin e çfarëdo kombinimi të trefishtë.

Efektet tjera që lidhen me inhibimin e acidit

Gjatë trajtimit afatgjatë, janë raportuar cista të gjëndrave gastrike me një shpeshtësi deri diku të rritur. Këto ndryshime janë pasojë fiziologjike e inhibimit të theksuar të sekretimit të acidit, janë beninje dhe duke se janë të kthyeshme.

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Rënia e aciditetit gastrik për çfarëdo arsyeje, duke përfshirë inhibitorët e pompës protonike, rritë numrin e bakteve gastrike që normalisht janë të pranishme në traktin gastrointestinal. Trajtimi me barëra që zvogëlojnë acidin mund të çojë në rritje të lehtë të rrezikshmërisë nga infeksionet gastrointestinale, siç janë *Salmonella* dhe *Campylobacter*.

Gjatë terapisë me medikamente antisekretore, rritet serumi i gastrinës si përgjigje ndaj zvogëlimit të sekrecionit të acidit. Gjithashtu, rritet CgA për shkak të zvogëlimit të acidit të lukthit. Niveli i rritur i CgA mund të pengojë hulumtimet ndaj tumoreve neuroendokrine. Dëshmitë e disponueshme dhe të publikuara tregojnë se inhibitorët e pompës së protonit duhet të ndërpriten brenda 5 ditëve dhe 2 javëve para matjes së CgA. Kjo bëhet për të mundësuar që nivelet e CgA të cilat mund të jenë të rritura në mënyrë të rrejshme pas trajtimit me PPI të kthehen në vlera referente.

Përdorimi te fëmijët

Në studim të pakontrolluar me fëmijë (mosha 1 deri 16 vjeç) me refluks ezofagit të rëndë, omeprazol në doza 0.7 deri 1.4 mg/kg kishte përmirësuar nivelin e ezofagitit në 90% të rasteve dhe kishte zvogëluar dukshëm simptomat e refluksit. Në një studim njëfish të verbër, fëmijët e moshës 0-24 muaj me diagnozë klinike për sëmundje të refluksit gastro-ezofagal ishin trajtuar me 0.5, 1.0 apo 1.5 mg omeprazol/kg. Shpeshtësia e episodeve të vjelljes/regurgitacionit kishte rënë me 50% pas 8 javëve trajtim, pavarësisht nga doza.

Çrrënjësja e *H. pylori* te fëmijët

Një studim klinik i randomizuar, dyfish i verbër (Héliot study) ka përfunduar që omeprazol në kombinim me dy antibiotikë (amoksisilin dhe klaritromicin) ishte i sigurt dhe efektiv në trajtimin e infeksionit me *H. pylori* te fëmijët e moshës 4 vjeç e më shumë me gastrit: shkalla e çrrënjësjes së *H. pylori*: 74.2% (23/31 pacientë) me omeprazol + amoksisilin + klaritromicin krahas 9.4% (3/32 pacientë) me amoksisilin + klaritromicin. Megjithatë, nuk kishte dëshmi të ndonjë benefiti klinik sa i përket simptomave dispeptike. Ky studim nuk mbështetë ndonjë informatë për fëmijët e moshës më të vogël se 4 vjeç.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Absorbimi

Omeprazoli dhe omeprazol magnezi janë labile në acid prandaj administrohen në rrugë orale si granula të veshura me enterik në kapsula apo tableta. Absorbimi i omeprazolit është i shpejtë, me nivel maksimal në plazmë që arrihet në 1-2 orë pas marrjes së dozës. Absorbimi i omeprazolit ndodhë në zorrën e hollë dhe zakonisht përfundon brenda 3-6 orëve. Konsumimi i njëkohshëm i ushqimit nuk ka ndikim në biodisponueshmëri. Disponueshmëria sistematike (biodisponueshmëria) nga një dozë e vetme e omeprazolit është afërsisht 40%. Pas përsëritjes së administrimit një herë në ditë, biodisponueshmëria rritet deri në rreth 60%.

Shpërndarja

Vëllimi i dukshëm i shpërndarjes te subjektet e shëndetshme është afërsisht 0.3 l/kg të peshës trupore. Omeprazol lidhet 97% me proteinat në plazmë.

Metabolizimi

Omeprazoli metabolizohet tërësisht nga sistemi i citokromit P450 (CYP). Pjesa më e madhe e metabolizimit të tij varet nga CYP2C19 i shprehur në mënyrë polimorfike, i cili është

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

përgjegjës për formimin e hidoksiomeprazolit, metabolitit kryesor në plazmë. Pjesa e mbetur varet nga një tjetër izoformë specifike, CYP3A4, e cila është përgjegjëse për formimin e omeprazol sulfonit. Si pasojë e afinitetit të lartë të omeprazolit me CYP2C19, ekziston potenciali për inhibim konkurrues dhe ndërveprimet metabolike bar-me-bar me substratet tjera për CYP2C19. Sidoqoftë, për shkak të afinitetit të ulët të CYP3A4, omeprazoli nuk ka potencial që të inhibojë metabolizimin e substrateve tjera të CYP3A4. Përveç kësaj, omeprazolit i mungon efekti inhibues në enzimën kryesore CYP.

Afërsisht 3% të popullatës Kaukaziane dhe 15-20% të popullatës Aziatike u mungon enzima funksionale CYP2C19 dhe quhet metabolizues të dobët. Tek individët e tillë, metabolizmi i omeprazolit me siguri kryesisht metabolizohet nga CYP3A4. Pas administrimit të përsëritur të omeprazolit 20 mg një herë në ditë, AUC-ja mesatare ishte afërsisht 5 deri 10 herë më e lartë se metabolizuesit e dobët sesa te subjektet që kishin enzimë funksionale CYP2C19 (metabolizuesit e gjerë). Përqendrimet mesatare maksimale në plazmë ishin gjithashtu më të larta, me 3 deri 5 herë. Këto gjetje nuk kanë implikime për dozimin e omeprazolit.

Ekskretimi

Gjysmë jeta e eliminimit nga plazma e omeprazolit është zakonisht më e shkurtër se një orë, si pas dozës së vetme një herë në ditë ashtu edhe pas asaj të përsëritur një herë në ditë. Omeprazoli eliminohet tërësisht nga plazma ndërmjet dozave, pa tendencë për akumulim gjatë administrimit një herë në ditë. Pothuajse 80% e dozës orale të omeprazolit ekskretohet si metabolitë në urinë, pjesa tjetër në jashtëqitje, që kryesisht del nga sekretimi i bilës.

AUC-ja e omeprazolit rritet me administrim të përsëritur. Kjo rritje varet nga doza dhe rezulton në marrëdhënie jolineare dozë-AUC pas administrimit të përsëritur. Kjo vartësi nga koha dhe doza ndodh për shkak të metabolizimit të parë të kalimit dhe pastrimit sistematik të omeprazolit, që me siguri shkaktohen nga inhibimi i enzimës CYP2C19 nga omeprazoli dhe/ose metabolitët e tij (p.sh. sulfoni).

Asnjë metabolit nuk është zbuluar se ka ndonjë efekt në sekretimin e acidit gastrik.

Grupet e veçanta të popullatës

Funksioni i dëmtuar hepatic

Metabolizimi i omeprazolit te pacientët me keqfunksionim të mëlçisë është i dobësuar, që rezulton në AUC të rritur. Omeprazoli nuk ka shfaqur ndonjë tendencë të akumulimit me dozime një herë në ditë.

Funksioni i dëmtuar renal

Farmakokinetika e omeprazolit, duke përfshirë biodisponueshmërinë sistematike dhe shkallën e eliminimit, janë të pandryshuara te pacientët me funksion të reduktuar renal.

Të moshuarit

Shkalla e metabolizimit të omeprazolit deri diku reduktohet te subjektet e moshuara (mosha 75–79 vjeç).

Pacientët pediatrik

Gjatë trajtimit me dozat e rekomanduara te fëmijët nga mosha 1 vjeçare, ishin arritur përqendrimet e ngjashme në plazmë sikur te të rriturit. Te fëmijët më të vegjël se 6 muaj,

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

klirensi i omeprazolit është i ulët për shkak të kapacitetit të tyre të ulët për të metabolizuar omeprazolin.

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Hiperplazia e qelizave ECL gastrike dhe karcinoidet janë vërejtur në studimet gjatë gjithë jetës te minjtë e mëdhenj të trajtuar me omeprazol. Këto ndryshime janë rezultat i hipergastrinemisë të vazhdueshme të shkaktuar nga inhibimi i acidit. Gjetje të ngjashme janë bërë pas trajtimit me antagonistë të H₂-receptorëve, inhibitorëve të pompës protonike dhe pas fundektomisë së pjesshme. Kështu, këto ndryshime nuk janë nga efekti i drejtpërdrejt i ndonjë substance aktive individuale.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Përmbajtja e kapsulës:

Sukrozë

Amidon

Karbonat magnezi i rëndë

Hidroksipropilcelulozë (E463)

Laurilsulfat natriumi

Acid metakrilik –etil akrilat kopolimer (1:1) dispersion 30 për qind

Talk (E553b)

Makrogol 6000

Dioksid titani (E171)

Mbështjellësi i kapsulës:

Dioksid titani (E171)

Oksid hekuri i kuq (E172)

Xhelatinë (E441)

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërisë në raft

Blisteri: 2 vite.

Kuti plastike: 3 vite.

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Të ruhet në temperaturë deri në 25°C.

Të ruhet në paketimin origjinal që të mbrohet nga lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kutisë

1.3.1	Omeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Blister (Foli Al, Foli PVC/PE/PVDC/PE/PVC): 14 kapsula të forta acido-rezistente (2 blistera me nga 7 kapsula), në kuti.

Kuti plastike, kapak plastike me desikant: 14 kapsula të forta acido-rezistente, në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

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

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

PMA 025/16/11/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 04/12/2008

Data e ripërtëritjes së fundit: 16/11/2016

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

Maj 2017