SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

## 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ULCOSAN®
20 mg
kapsule, tvrde
*omeprazol*

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna ULCOSAN 20 mg kapsula, tvrda sadrži: Omeprazola 20 mg.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: saharoza.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.
Duguljaste tvrde želatinske kapsule sastavljene od tijela i kapice. Tijelo i kapica kapsula su bijele boje; veličina kapsula: 2. Sadržaj kapsula su pelece bijele ili gotovo bijele boje, okruglog oblika.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

ULCOSAN 20 mg kapsule, tvrde su indicirane za:
**Odrasli**

- Liječenje duodenalnih ulkusa;
- Prevenciju relapsa duodenalnih ulkusa;
- Liječenje želučanih ulkusa;
- Prevenciju relapsa želučanih ulkusa;
- Eradikaciju *Helicobacter pylori* kod peptičke ulkusne bolesti (u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima);
- Liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima;
- Prevenciju želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (u rizičnih pacijenata);
- Liječenje refluksnog ezofagitisa;
- Dugotrajni tretman pacijenata s izliječenim refluksnim ezofagitisom;
- Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti;
- Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma.

**Pedijatrijska primjena**
*Djeca starija od 1 godine i s tjelesnom težinom ≥ 10 kg:*

- Liječenje refluksnog ezofagitisa;
- Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti.

*Djeca starija od 4 godine i adolescenti:*

- Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacter pylori* (u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima).



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

## 4.2. Doziranje i način primjene

**Doziranje**
**Odrasli**

- *Liječenje duodenalnih ulkusa*

Preporučena doza u pacijenata s aktivnim duodenalnim ulkusom je 20 mg omeprazola, jedanput na dan. U većine pacijenata do izlječenja dolazi unutar perioda od dvije sedmice. U onih pacijenata koji nisu mogli biti potpuno izliječeni s početnom terapijskom kurom, izlječenje obično nastupa tokom daljih dvije sedmice liječenja. U pacijenata s duodenalnim ulkusom koji slabo reagira na liječenje, preporučena doza je 40 mg omeprazola, jedanput na dan, a do izlječenja obično dolazi unutar perioda od četiri sedmice.

- *Prevencija relapsa duodenalnih ulkusa*

Za prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa, u pacijenata negativnih na *Helicobacter pylori* ili kad eradikacija *Helicobacter pylori* nije moguća, preporučena doza je 20 mg omeprazola, jedanput na dan. U nekih pacijenata, može biti dovoljna dnevna doza od 10 mg. U slučaju neuspješnog liječenja, doza se može povećati na 40 mg.

- *Liječenje želučanih ulkusa*

Preporučena doza je 20 mg omeprazola, jedanput na dan. U većine pacijenata do izlječenja dolazi unutar perioda od četiri sedmice. U onih pacijenata koji nisu mogli biti potpuno izliječeni s početnom terapijskom kurom, izlječenje obično nastupa tokom daljih četiri sedmice liječenja. U pacijenata sa želučanim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučena doza je 40 mg omeprazola, jedanput na dan, a izlječenje se obično ostvaruje unutar perioda od osam sedmica.

- *Prevencija relapsa želučanih ulkusa*

Za prevenciju relapsa u pacijenata sa želučanim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučena doza je 20 mg omeprazola, jedanput na dan. Ako je potrebno, doza se može povećati na 40 mg omeprazola, jedanput na dan.

- *Eradikacija Helicobacter pylori kod peptičke ulkusne bolesti*

Kod eradikacije *Helicobacter pylori*, pri izboru antibiotika bi se trebala uzeti u obzir individualna podnošljivost lijeka od strane pacijenta, kao i usklađenost s nacionalnim, regionalnim i lokalnim modelima rezistencije i terapijskim vodičima.

- Omeprazol 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksicilin 1.000 mg (svaki od njih dva puta na dan, tokom jedne sedmice), ili
- Omeprazol 20 mg + klaritromicin 250 mg (alternativno 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg) (svaki od njih dva puta na dan, tokom jedne sedmice), ili
- Omeprazol 40 mg, jedanput na dan, s amoksicilinom 500 mg i metronidazolom 400 mg (ili 500 mg ili s tinidazolom 500 mg), oba tri puta na dan, tokom jedne sedmice.

Ako je pacijent nakon bilo kojeg od navedenih režima liječenja i dalje pozitivan na *H. pylori*, liječenje se može ponoviti.

- *Liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima*

Za liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, preporučena doza je 20 mg omeprazola, jedanput na dan. U većine pacijenata, izlječenje se ostvaruje unutar perioda od četiri sedmice. U onih pacijenata koji ne mogu biti potpuno izliječeni s početnom terapijskom kurom, izlječenje se obično postiže tokom daljih četiri sedmice liječenja.

- *Prevencija želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima u rizičnih pacijenata*



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

U rizičnih pacijenata (stariji od 60 godina, pacijenti sa želučanim i duodenalnim ulkusima u anamnezi, kao i pacijenti s krvarenjem iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta u anamnezi) preporučena doza je 20 mg omeprazola, jedanput na dan.

- *Liječenje refluksnog ezofagitisa*

Preporučena doza je 20 mg omeprazola, jedanput na dan. U većine pacijenata, izlječenje se postiže unutar četiri sedmice. U onih pacijenata koji ne mogu biti potpuno izliječeni s početnom terapijskom kurom, izlječenje se obično ostvaruje tokom daljih četiri sedmice liječenja.
U pacijenata s teškim ezofagitisom, preporučena doza je 40 mg omeprazola, jedanput na dan, a do izlječenja obično dolazi unutar osam sedmica.

- *Dugotrajni tretman pacijenata s izliječenim refluksnim ezofagitisom*

Za dugotrajni tretman pacijenata s izliječenim refluksnim ezofagitisom, preporučena doza je 10 mg omeprazola jedanput na dan. Ako je potrebno, doza se može povećati na 20-40 mg omeprazola, jedanput na dan.

- *Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti*

Preporučena doza je 20 mg omeprazola na dan. Pacijenti mogu adekvatno reagirati na dozu od 10 mg na dan, pa bi se stoga trebalo razmotriti individualno prilagođavanje doze.

Ako se u pacijenta ne ostvari kontrola simptoma, nakon četiri sedmice liječenja s 20 mg omeprazola na dan, preporučuje se provesti dalje pretrage.

- *Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma*

U pacijenata sa Zollinger-Ellisonovim sindromom, dozu je potrebno individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti onoliko dugo koliko je to klinički indicirano. Preporučena početna doza je 60 mg omeprazola na dan. U svih pacijenata s teškim oblikom bolesti i neadekvatnim odgovorom na primjenu drugih terapija uspostavljena je efikasna kontrola, a u više od 90% pacijenata i održana, s 20 do 120 mg omeprazola na dan. Kada se primjenjuje doza veća od 80 mg omeprazola na dan, trebalo bi je podijeliti, a nastale podijeljene doze uzimati dva puta na dan.

**Pedijatrijska populacija**

*Djeca starija od 1 godine i s tjelesnom težinom ≥ 10 kg*

- *Liječenje refluksnog ezofagitisa*
- *Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti*

Preporuke za doziranje su sljedeće:

| Uzrast | Tjelesna težina | Doziranje |
|---|---|---|
| ≥ 1 godine | 10-20 kg | 10 mg, jedanput na dan.<br>Doza se po potrebi može povećati na 20 mg, jedanput na dan. |
| ≥ 2 godine | > 20 kg | 20 mg, jedanput na dan.<br>Doza se po potrebi može povećati na 40 mg, jedanput na dan. |

*Refluksni ezofagitis:* Trajanje liječenja je 4-8 sedmica.

*Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti:* Trajanje liječenja je 2-4 sedmice. Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon 2-4 sedmice liječenja, u pacijenta je potrebno provesti dalje pretrage.

*Djeca starija od 4 godine i adolescenti*

- *Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s Helicobacter pylori*



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

Pri izboru odgovarajuće kombinirane terapije, potrebno je uvažiti službene nacionalne, regionalne i lokalne vodiče, te uzeti u obzir rezistenciju bakterija, trajanje liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana), kao i odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

Liječenje bi trebalo biti pod nadzorom ljekara specijaliste.

Preporuke za doziranje su sljedeće:

| Tjelesna težina | Doziranje |
|---|---|
| 15-30 kg | Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 10 mg, amoksicilin 25 mg/kg tjelesne težine i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine, primjenjuju se svi zajedno, dva puta na dan, tokom jedne sedmice. |
| 31-40 kg | Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine (primjenjuju se svi zajedno), dva puta na dan, tokom jedne sedmice. |
| > 40 kg | Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg (primjenjuju se svi zajedno), dva puta na dan, tokom jedne sedmice. |

**Posebne grupe pacijenata**

*Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega*
U pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2.).

*Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre*
U pacijenata s oštećenom funkcijom jetre, dnevna doza od 10-20 mg može biti dovoljna (vidjeti dio 5.2.).

*Starije osobe*
U starijih pacijenata, nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2.).

**Način primjene**
ULCOSAN 20 mg kapsule se preporučuju primijeniti ujutro, treba ih progutati cijele, s pola čaše vode. Kapsule se ne smiju žvakati, niti zdrobiti.

*Pacijenti koji imaju poteškoće s gutanjem i djeca koja mogu piti ili gutati polučvrstu hranu*
Pacijenti mogu otvoriti kapsulu i progutati njen sadržaj s pola čaše vode ili umiješati sadržaj kapsule u blago kiselu tečnost, npr. u voćni sok, kašu od jabuka ili u negaziranu vodu, i to progutati. Pacijente treba savjetovati da priređenu mješavinu trebaju uzeti odmah (ili unutar perioda od 30 minuta), uvijek je promiješati prije nego što je popiju, a nakon gutanja trebaju napuniti čašu vodom do polovine da bi se ostatak mješavine saprao, te i to progutati.

Alternativno, pacijenti mogu kapsulu staviti u usta i držati je u ustima dok ne omekša, a potom trebaju isisati njen sadržaj i sve progutati s pola čaše vode. Pelece koje se nalaze u sadržaju kapsula ne smiju se žvakati.

## 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na omeprazol, supstituirane benzimidazole i/ili na bilo koji sastojak lijeka ULCOSAN (spisak pomoćnih supstanci naveden je u dijelu 6.1.).

Omeprazol, kao i drugi inhibitori protonske pumpe, ne smije se primjenjivati zajedno s nelfinavirom (vidjeti dio 4.5.).

## 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

Kod postojanja bilo kojeg upozoravajućeg simptoma (npr. značajan nenamjeran gubitak tjelesne težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza ili melena), a kada se sumnja na želučani ulkus ili je on prisutan, potrebno je isključiti malignitet, jer liječenje s omeprazolom može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira i inhibitora protonske pumpe (vidjeti dio 4.5.). Ako se procijeni da je kombinacija atazanavira i inhibitora protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. titra virusa), zajedno s povećanjem doze atazanavira na dozu od 400 mg primijenjeno zajedno sa 100 mg ritonavira; omeprazol se ne bi trebao primjenjivati u dozi većoj od 20 mg.

Omeprazol, kao i svi lijekovi koji djeluju blokirajuće na kiselinu, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) usljed hipo- ili ahlorhidrije. Ovo bi trebalo razmotriti u pacijenata sa smanjenim tjelesnim zalihama vitamina B12 ili s rizičnim faktorima za smanjenu apsorpciju vitamina B12 kod dugotrajne terapije.

Omeprazol je inhibitor CYP2C19. Kada se započinje ili završava liječenje s omeprazolom, trebaju se uzeti u obzir moguće interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Uočena je interakcija između klopidogrela i omeprazola (vidjeti dio 4.5.). Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Zbog opreza, treba izbjegavati istovremenu primjenu 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 ventrikularnh 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 produženo 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.

Subakutni kožni lupus eritematozus (SCLE, *od eng. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*)
Inhibitori protonske pumpe su povezani s veoma rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako se pojave lezije, posebno na područjima kože izloženim suncu, te ukoliko su one praćene artralgijom, pacijent treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja omeprazolom. Pojava SCLE-a nakon prethodnog liječenja s inhibitorom protonske pumpe, može povećati rizik od SCLE-a s drugim inhibitorima protonske pumpe.

Međudjelovanje s laboratorijskim testovima

Povećan nivo hromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama na neuroendokrine tumore. Kako bi se ovaj utjecaj izbjegao, liječenje s omeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja nivoa CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se nivoi CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja s inhibitorom protonske pumpe.

U neke djece s hroničnim bolestima, može biti potrebno dugotrajno liječenje s omeprazolom, iako to nije u skladu s preporukama.



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

Lijek ULCOSAN 20 mg kapsule, tvrde sadrži saharozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ili sa saharaza-izomaltaza insuficijencijom, ne smiju primjenjivati ovaj lijek.

Liječenje s inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* infekcije, a u hospitaliziranih pacijenata to je moguće i kod *Clostridium difficile* infekcija (vidjeti dio 5.1.).

Kao i kod svih dugotrajnih liječenja, pogotovo kada je period liječenja duži od jedne godine, pacijenti bi trebali biti pod redovnim nadzorom ljekara.

**4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Efekti omeprazola na farmakokinetiku drugih aktivnih supstanci

*Aktivne supstance čija apsorpcija ovisi od želučane pH vrijednosti*
Smanjena želučana kiselost za vrijeme liječenja s omeprazolom, može povećati ili smanjiti apsorpciju aktivnih supstanci čiji stepen apsorpcije ovisi od pH vrijednosti u želucu.

*Nelfinavir, atazanavir*
Nivo nelfinavira i atazanavira u plazmi smanjuje se u slučaju istovremene primjene s omeprazolom.

Istovremena primjena omeprazola i nelfinavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Istovremena primjena omeprazola (40 mg, jedanput na dan) smanjuje srednju izloženost nelfinaviru za približno 40%, a srednju izloženost njegovom farmakološki aktivnom M8 metabolitu za približno 75-90%. Interakcija može također uključivati i inhibiciju CYP2C19. Ne preporučuje se istovremena primjena omeprazola i atazanavira (vidjeti dio 4.4.). Istovremena primjena omeprazola (40 mg, jedanput na dan) i atazanavira 300 mg/ritonavira 100 mg u zdravih dobrovoljaca, dovela je do smanjenja izloženosti atazanaviru za 75%. Povećanje doze atazanavira na 400 mg, nije nadoknadilo utjecaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Istovremena primjena omeprazola (20 mg, jedanput na dan) i atazanavira 400 mg/ritonavira 100 mg u zdravih dobrovoljaca, dovela je do približno 30%-tnog smanjenja izloženosti atazanaviru, u poređenju s atazanavirom 300 mg/ritonavirom 100 mg, jedanput na dan.

*Digoksin*
Istovremeno liječenje s omeprazolom (20 mg na dan) i digoksinom u zdravih osoba, dovelo je do povećanja bioraspoloživosti digoksina za 10%. Toksičnost digoksina je rijetko zabilježena. Ipak, oprez je potreban kada se omeprazol primjenjuje u visokim dozama u starijih osoba. Potrebno je pojačati terapijsko praćenje digoksina.

*Klopidogrel*
Rezultati ispitivanja na zdravim osobama, pokazali su farmakokintičke (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 aktivne supstance*
Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola je značajno smanjena, a samim tim i klinička efikasnost može biti oštećena. Potrebno je izbjeći istovremenu primjenu omeprazola s posakonazolom ili s erlotinibom.

*Aktivne supstance koje se metaboliziraju putem CYP2C19*
Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, glavnog omeprazol metabolizirajućeg enzima. Samim tim, metabolizam istovremeno primijenjenih aktivnih supstanci koje se također metaboliziraju putem CYP2C19



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

može biti smanjen, a sistemska izloženost ovim supstancama povećana. Primjeri ovakvih lijekova su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam i fenitoin.

*Cilostazol*
U ukrštenoj studiji, omeprazol koji je primjenjivan u dozi od 40 mg u zdravih osoba, povećao je Cmax i AUC cilostazola za 18%, odnosno 26%, a jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29%, odnosno 69%.

*Fenitoin*
Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tokom prve dvije sedmice nakon uvođenja omeprazola u terapiju. Ako je izvršeno prilagođavanja doze fenitoina, nužno je praćenje i dalje podešavanje doze fenitoina nakon završetka liječenja s omeprazolom.

Nepoznati mehanizam

*Sakvinavir*
Istovremena primjena omeprazola i sakvinavira/ritonavira dovela je do povećanja nivoa sakvinavira u plazmi za do aproksimativno 70%, što je dobro tolerirano u HIV-pozitivnih pacijenata.

*Takrolimus*
Zabilježeno je da istovremena primjena omeprazola i takrolimusa povećala nivoe takrolimusa u serumu. Potrebno je pojačano praćenje koncentracija takrolimusa, kao i funkcije bubrega (klirens kreatinina), te po potrebi podešavanje doze takrolimusa.

*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.

Utjecaj drugih aktivnih supstanci na farmakokinetiku omeprazola

*Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4*
Budući da se omeprazol metabolizira preko CYP2C19 i CYP3A4, aktivne supstance za koje je poznato da inhibiraju CYP2C19 i CYP3A4 (kao što su klaritromicin i vorikonazol), mogu dovesti do povećanih nivoa omeprazola u serumu zbog smanjenja brzine njegovog metaboliziranja. Istovremeno liječenje s vorikonazolom, dovodi do više nego dvostruko veće izloženosti omeprazolu. S obzirom da je podnošljivost visokih doza omeprazola dobra, obično nije potrebno prilagoditi njegovu dozu. Podešavanje doze bi ipak trebalo razmotriti u pacijenata s teškim oštećenjem jetre, kao i u onih u kojih je indicirana dugoročna terapija.

*Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4*
Aktivne supstance za koje se zna da induciraju CYP2C19 i/ili CYP3A4 (kao što su rifampicin i aktivne supstance iz biljke kantarion), mogu dovesti do smanjenih nivoa omeprazola u serumu zbog povećavanja brzine njegovog metaboliziranja.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća
Rezultati tri prospektivne epidemiološke studije (više od 1000 izloženih rezultata), ukazuju da nije bilo neželjenih djelovanja omeprazola na trudnoću, niti na zdravlje fetusa/novorođenčeta. Omeprazol se može primjenjivati u toku trudnoće.

Dojenje
Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali je mala vjerovatnoća da će, ukoliko se primjenjuje u terapijskim dozama, imati utjecaja na dijete.

Plodnost



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

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

### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Malo je vjerovatno da će omeprazol utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Mogu se dogoditi neželjene reakcije poput omaglice i smetnji vida (vidjeti dio 4.8.). Oni pacijenti kojima se to dogodi, ne bi trebali upravljati vozilima ili rukovati mašinama.

### 4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešća neželjena djelovanja omeprazola (1-10% pacijenata) su glavobolja, bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, flatulencija i mučnina/povraćanje.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Sljedeće neželjene reakcije bile su identificirane ili se na njih sumnjalo, u programu kliničkih ispitivanja za omeprazol i u post-marketinškom periodu. Nije pronađeno da je ijedna od neželjenih reakcija bila ovisna o dozi. Niže navedene neželjene reakcije, klasificirane su prema učestalosti javljanja i klasi organskih sistema (*eng. System Organ Class - SOC*). Kategorije učestalosti javljanja neželjenih reakcija su definirane prema sljedećoj konvenciji: vrlo česte (≥1/10), česte (≥1/100 do <1/10), manje česte (≥1/1000 do <1/100), rijetke (≥1/10,000 do <1/1000), vrlo rijetke (<1/10,000), nepoznate (ne mogu se utvrditi na osnovu dostupnih podataka).

| Klasa organskog sistema/frekvencija | Neželjene reakcije |
|---|---|
| **Poremećaji krvi i limfnog sistema** | |
| Rijetke | Leukopenija, trombocitopenija |
| Vrlo rijetke | Agranulocitoza, pancitopenija |
| **Poremećaji imunološkog sistema** | |
| Rijetke | Reakcije preosjetljivosti npr. vrućica, angioedem i anafilaktička reakcija/šok |
| **Poremećaji metabolizma i ishrane** | |
| Rijetke | Hiponatrijemija |
| Nepoznate | Hipomagnezijemija; teška hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcijemije. Hipomagnezijemija također može biti povezana i s hipokalijemijom. |
| **Psihijatrijski poremećaji** | |
| Manje česte | Insomnija |
| Rijetke | Agitacija, konfuzija, depresija |
| Vrlo rijetke | Agresija, halucinacije |
| **Poremećaji nervnog sistema** | |
| Česte | Glavobolja |
| Manje česte | Omaglica, parestezija, pospanost |
| Rijetke | Poremećaj okusa |
| **Poremećaji oka** | |
| Rijetke | Zamućen vid |
| **Poremećaji uha i labirinta** | |
| Manje česte | Vertigo |



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

| | |
|---|---|
| **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji** | |
| Rijetke | Bronhospazam |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | |
| Česte | Bol u abdomenu, konstipacija, proljev, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda (benigni) |
| Rijetke | Suha usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza |
| Nepoznate | Mikroskopski kolitis |
| **Hepatobilijarni poremećaji** | |
| Manje česte | Povećani jetreni enzimi |
| Rijetke | Hepatitis sa ili bez žutice |
| Vrlo rijetke | Zatajenje jetre, encefalopatija u pacijenata sa već postojećom bolesti jetre |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | |
| Manje česte | Dermatitis, pruritus, osip, urtikarija |
| Rijetke | Alopecija, fotosenzitivnost |
| Vrlo rijetke | Multiformi eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN) |
| Nepoznate: | Subakutni kožni lupus eritematozus (vidjeti dio 4.4.) |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva** | |
| Manje česte | Fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme |
| Rijetke | Artralgija, mijalgija |
| Vrlo rijetke | Mišićna slabost |
| **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema** | |
| Rijetke | Intersticijalni nefritis |
| **Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki** | |
| Vrlo rijetke | Ginekomastija |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | |
| Manje česte | Malaksalost, periferni edem |
| Rijetke | Pojačano znojenje |

Pedijatrijska populacija

Sigurnost omeprazola je procjenjivana u ukupno 310-oro djece, uzrasta od 0-16 godina, s bolešću koja je povezana s kiselinom. Postoje ograničeni podaci o dugotrajnoj sigurnosti primjene terapije održavanja s omeprazolom u 46-oro djece, tokom kliničkog ispitivanja teškog erozivnog ezofagitisa koje je trajalo do 749 dana. Profil neželjenih događaja bio je uglavnom isti kao u odraslih, pri kratkotrajnom, kao i dugotrajnom liječenju. Nema dugotrajnih podataka o efektima liječenja s omeprazolom u odnosu na pubertet i rast.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 dobrobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobrobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja 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 Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

### 4.9. Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o efektima predoziranja s omeprazolom u ljudi. U literaturi su opisane doze i do 560 mg, a zaprimljeni su i rijetki izvještaji o primijenjenim pojedinačnim oralnim dozama koje su dosezale i do 2400 mg (120 puta više od uobičajene preporučene kliničke doze). Prijavljeni su mučnina, povraćanje, omaglica, bol u trbuhu, proljev i glavobolja. U pojedinačnim slučajevima, još su opisane i apatija, depresija i zbunjenost. Opisani simptomi bili su prolazni, a ozbiljan ishod nije zabilježen. Stepen eliminacije lijeka bio je nepromijenjen (kinetika prvog reda) s povećanim dozama. Liječenje, ukoliko je potrebno, je simptomsko.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za peptički ulkus i gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB). ATC kod: A02BC01.

Mehanizam djelovanja
Omeprazol je racemična mješavina dva enantiomera koja smanjuje sekreciju želučane kiseline. On je specifični inhibitor protonske pumpe u parijetalnim ćelijama. Omeprazol primijenjen jedanput na dan, djeluje brzo i omogućava reverzibilnu inhibiciju sekrecije želučane kiseline.

Omeprazol je slaba baza koja biva koncentrirana i pretvorena u aktivan oblik, u jako kiseloj sredini intracelularnih kanalića unutar parijetalne ćelije, gdje omeprazol inhibira enzim H+ K+-ATP-azu (protonsku pumpu). Ovaj utjecaj omeprazola na posljednju fazu procesa stvaranja želučane kiseline je ovisan o dozi, pri čemu se ostvaruje izrazito uspješna inhibicija kako bazalne, tako i stimulirane sekrecije kiseline, bez obzira na stimulus.

Farmakodinamički efekti
Svi primijećeni farmakodinamički efekti mogu biti objašnjeni putem djelovanja omeprazola na sekreciju želučane kiseline.

*Efekt na sekreciju želučane kiseline*
Oralno doziranje omeprazola jedanput na dan, obezbjeđuje brzu i efikasnu inhibiciju dnevne i noćne sekrecije želučane kiseline, s maksimalnim učinkom koji se ostvaruje unutar perioda od 4 dana od početka liječenja. U pacijenata s duodenalnim ulkusom, s dozom od 20 mg omeprazola se održava prosječno smanjenje, od najmanje 80% 24-satnog želučanog aciditeta, s prosječnim smanjenjem od oko 70% maksimuma stvaranja želučane kiseline nakon stimulacije s pentagastrinom, 24 sata nakon primjene doze omeprazola. U pacijenata s duodenalnim ulkusom, oralna doza od 20 mg omeprazola održava intragastrični pH ≥ 3, u trajanju od prosječno 17 sati u 24-satnom periodu.

Kao posljedica smanjene sekrecije želučane kiseline i smanjenog aciditeta želuca, a u ovisnosti od doze, omeprazol smanjuje/normalizuje izloženost jednjaka želučanoj kiselini u pacijenata koji imaju gastroezofagealnu refluksnu bolest.

Inhibicija sekrecije želučane kiseline je u korelaciji s površinom ispod krivulje koncentracija-vrijeme (PIK) omeprazola, a ne sa stvarnom koncentracijom u plazmi u datom vremenu.



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

Nije uočena tahifilaksija tokom liječenja s omeprazolom.

*Efekt na Helicobacter pylori*
*Helicobacter pylori* je povezana s peptičkom ulkusnom bolešću, uključujući duodenalnu i želučanu ulkusnu bolest. *Helicobacter pylori* je glavni faktor u razvoju gastritisa. *Helicobacter pylori* zajedno sa želučanom kiselinom su glavni faktori u razvoju peptičke ulkusne bolesti. *Helicobacter pylori* je glavni faktor u razvoju atrofijskog gastritisa, koji je povezan s povećanim rizikom od razvoja karcinoma želuca.

Eradikacija *Helicobacter pylori* s omeprazolom i antimikrobicima je povezana s visokim stopama izlječenja i dugoročne remisije peptičkih ulkusa. Ispitivanjima je ustanovljeno da su dvojne terapije manje uspješne od trojnih terapija. Međutim, dvojne terapije se mogu razmotriti u slučajevima kada poznata preosjetljivost onemogućava primjenu bilo koje trojne kombinacije.

*Ostali efekti u povezanosti sa sekrecijom kiseline*
Za vrijeme dugoročnog liječenja s omeprazolom, prijavljen je donekle povećan broj želučanih glandularnih cista. Ove promjene su fiziološka posljedica izražene inhibicije sekrecije kiseline, benigne su i izgleda da su 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, a u hospitaliziranih pacijenata to je moguće i kod *Clostridium difficile* infekcija.

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 u nekih pacijenata (i djece i odraslih) tokom dugotrajnog liječenja s omeprazolom. Smatra se da ti nalazi nemaju klinički značaj.

Pedijatrijska populacija
U nekontroliranoj studiji sprovedenoj u djece (uzrast od 1 do 16 godina) s teškim refluksnim ezofagitisom, omeprazol u dozama od 0,7 do 1,4 mg/kg, poboljšava stepen ezofagitisa u 90% slučajeva i signifikantno smanjuje simptome refluksa. U jednostruko slijepoj studiji, djeca uzrasta od 0 do 24 mjeseca s klinički dijagnosticiranom gastroezofagealnom refluksnom bolesti, liječena su s 0,5, 1 ili 1,5 mg/kg omeprazola. Učestalost epizoda povraćanja/regurgitacije smanjena je za 50%, nakon 8 sedmica tretmana, neovisno od doze omeprazola.

*Eradikacija Helicobacter pylori u djece*
Randomizirana, dvostruko slijepa studija (Héliot studija) je dovela do zaključka, da je omeprazol u kombinaciji s dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin), siguran i efikasan u liječenju *Helicobacter pylori* infekcije, u djece uzrasta 4 godine i starije, koja imaju gastritis: stopa eradikacije *Helicobacter pylori*: 74,2% (u 23 od 31 pacijenta) uz kombinaciju omeprazol + amoksicilin + klaritromicin, u odnosu na 9,4% (u 3 od 32 pacijenta) uz kombinaciju amoksicilin + klaritromicin. Međutim, nije bilo dokaza o bilo kakvoj kliničkoj dobrobiti u odnosu na dispeptičke simptome. Ova studija ne pruža nikakve informacije za djecu mlađu od 4 godine.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija
Omeprazol i omeprazol magnezij su nestabilni u kiselom mediju, pa se iz tog razloga primjenjuju oralno u obliku želučano-otpornih granula u kapsulama ili želučano-otpornih tableta. Apsorpcija omeprazola je brza, sa najvećim plazmatskim nivoima koji se ostvaruju aproksimativno 1-2 sata nakon primjene doze. Apsorpcija omeprazola se događa u tankom crijevu i obično se završi unutar perioda od 3 do 6 sati.



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

Istovremeno uzimanje hrane nema utjecaja na bioraspoloživost lijeka. Sistemska raspoloživost (bioraspoloživost) omeprazola iz pojedinačne oralne doze iznosi približno 40%. Nakon ponovljene primjene lijeka s režimom jedanput na dan, bioraspoloživost se povećava na oko 60%.

Distribucija
Prividni volumen distribucije u zdravih pojedinaca iznosi približno 0,3 l/kg tjelesne težine. Vezanje omeprazola za proteine plazme iznosi 97%.

Metabolizam
Omeprazol se u potpunosti metabolizira putem citohrom P450 sistema (CYP). Glavni put metaboliziranja ovisi od polimorfički izraženog CYP2C19, koji je odgovoran za stvaranje hidroksiomeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Preostali dio omeprazola se metabolizira putem druge specifične izoforme, CYP3A4, prilikom čega nastaje omeprazol sulfon. Kao posljedica velikog afiniteta omeprazola za CYP2C19, postoji mogućnost kompetitivne inhibicije i metaboličkih interakcija među lijekovima koji su supstrati za CYP2C19. Međutim, posljedica malog afiniteta za CYP3A4 je da omeprazol nema potencijal za inhibiranje metabolizma drugih CYP3A4 supstrata. Pored toga, omeprazol nema inhibitorni učinak na glavne CYP enzime.

Približno 3% bijelaca, kao i 15-20% osoba azijskog porijekla, nemaju funkcionalan CYP2C19 enzim i nazivaju se slabi metabolizeri. U njih se omeprazol metabolizira uglavnom preko CYP3A4. Poslije ponovljene primjene 20 mg omeprazola, jedanput na dan, prosječna vrijednost površine ispod koncentracijske krivulje (PIK), bila je 5-10 puta veća u slabih metabolizera, nego u osoba koje imaju funkcionalan CYP2C19 enzim (ekstenzivni metabolizeri). Srednje vrijednosti vršnih plazmatskih koncentracija, također su bile za 3-5 puta veće. Ovi nalazi ne utiču na doziranje omeprazola.

Eliminacija
Poluživot eliminacije omeprazola iz plazme je obično kraći od jednog sata, nakon pojedinačnog i ponavljenog oralnog doziranja, jedanput na dan. Omeprazol se potpuno eliminira iz plazme između doza, bez tendencije akumulacije, prilikom doziranja jedanput na dan. Skoro 80% oralne doze omeprazola se izlučuje urinom u formi metabolita, a ostatak fecesom, predominantno kroz sekreciju žući.

Linearnost/nelinearnost
PIK omeprazola se povećava kod ponavljene primjene. Ovo povećanje je dozno-ovisno, bez linearne povezanosti između doze i površine ispod koncentracijske krivulje, nakon ponavljene primjene. Ova ovisnost o vremenu i dozi, posljedica je smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa, vjerovatno usljed inhibicije CYP2C19 enzima s omeprazolom i/ili s njegovim metabolitima (npr. sa sulfonom).

Nije pronađeno da ijedan metabolit utiče na sekreciju želučane kiseline.

Posebne grupe pacijenata
*Oštećenje jetre*
Metabolizam omeprazola u pacijenata s jetrenom disfunkcijom je oštećen, pa rezultira porastom PIK vrijednosti. Omeprazol nije pokazao tendenciju akumulacije uz doziranje jedanput na dan.

*Oštećenje bubrega*
Farmakokinetika omeprazola, uključujući i sistemsku bioraspoloživost i stepen eliminacije, nepromijenjeni su u pacijenata s reduciranom funkcijom bubrega.

*Stariji pacijenti*
Stopa metabolizma je nešto reducirana u starijih osoba (u dobi od 75-79 godina).

*Pedijatrijska populacija*



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

Tokom liječenja s preporučenim dozama djece starije od 1 godine, ostvarene su plazmatske koncentracije lijeka slične kao i u odraslih. U djece mlađe od 6 mjeseci, klirens omeprazola je nizak zbog malog kapaciteta za metaboliziranje omeprazola.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Gastrična hiperplazija enterohromafinih (ECL) ćelija i karcinoidi, uočeni su u doživotnim studijama na štakorima tretiranim s omeprazolom. Ove promjene rezultat su trajne hipergastrinemije nastale usljed inhibicije kiseline. Slične promjene su dobivene i nakon terapije s antagonistima H2-receptora, inhibitorima protonske pumpe i nakon parcijalne fundektomije. Dakle, ove promjene nisu posljedica direktnog djelovanja bilo koje pojedinačne aktivne supstance.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Magnezij karbonat, laki
- Hidroksipropilceluloza
- Dinatrij hidrogenfosfat dihidrat
- Kukuruzni škrob
- Talk
- Saharoza
- Šećerne pelece
- Hidroksipropilmetilceluloza
- Eudragit L100 55
- Titan dioksid (E171)
- Polisorbat 80
- Makrogol 6000
- Silicij dioksid koloidni
- Tvrda želatinska kapsula (veličina N°2)

*Sastav tvrde želatinske kapsule:*

- Titan dioksid (E171)
- Želatina

### 6.2. Inkompatibilnosti

Podaci o eventualnim inkompatibilnostima nisu poznati.

### 6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C, u zatvorenoj bočici.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Smeđa staklena bočica od 15 ml i zatvarač sa silikagelom. Bočica sadrži 14 kapsula.



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.

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

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

### 6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek, farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

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

Ulcosan, kapsula, tvrda, 20 mg: 04-07.3-2-7844/20 od 01.10.2021.

## 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Oktobar/listopad 2021.



Odobreno
ALMBIH
21.1.2022.