SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

OMEZOL
20 mg, gastrorezistentne kapsule, tvrde
omeprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 20 mg omeprazola.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

* gastrorezistentna kapsula, tvrda.

Tvrde, želatinske kapsule sa tijelom roze boje i kapom braon boje, ispunjene bijelim do skoro bijelim acidorezistentnim peletama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Omezol kapsule indikovane su kod:
Odraslih za:
. liječenje duodenalnog ulkusa,
. prevenciju recidiva duodenalnog ulkusa,
. liječenje želudačnog ulkusa,
. prevenciju recidiva želudačnog ulkusa,
. eradikaciju *Helicobacter pylori* kod bolesti peptičkog ulkusa, u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima,
. liječenje duodenalnog i želudačnog ulkusa povezanog s primjenom NSAIL-a,
. prevenciju duodenalnog i želudačnog ulkusa povezanog s primjenom NSAIL-a kod pacijenata s rizikom,
. liječenje refluksnog ezofagitisa,
. dugoročno zbrinjavanje pacijenata s izliječenim refluksnim ezofagitisom,
. liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti i
. liječenje *Zolinger-Elisonovog sindroma*.

Primjena kod djece
Djeca koja imaju više od godinu dana i ≥10 kg
. liječenje refluks ezofagitisa i
. simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod bolesti *gastroezofagealnog refluksa*.
Djeca koja imaju više od četiri godine i adolescenti
. liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog *H. pylori*, u kombinaciji s antibioticima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje kod odraslih
Liječenje duodenalnog ulkusa

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Preporučena doza kod pacijenata sa aktivnim duodenalnim ulkusom je Omezol 20 mg jednom dnevno. Kod većine pacijenata izlječenje se javlja u roku od dvije sedmice. Za one pacijente koji nisu u potpunosti bili izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično javlja u toku sljedeće dvije sedmice terapije. Kod pacijenata sa slabo reagujućim duodenalnim ulkusom preporučuje se Omezol 40 mg jednom dnevno i izlječenje se obično postiže u roku od četiri sedmice.

Prevencija recidiva duodenalnog ulkusa
Za sprječavanje recidiva duodenalnog ulkusa kod *H. pylori* - negativnih pacijenata ili kada eradikacija *H. pylori* nije moguća, preporučena doza je 20 mg lijeka Omezol jednom dnevno. Kod nekih pacijenata niža doza može biti dovoljna. U slučaju neuspjeha terapije, doza se može povećati do 40 mg.

Liječenje želudačnog ulkusa
Preporučena doza je 20 mg lijeka Omezol jednom dnevno. Kod većine pacijenata izlječenje se javlja u roku od četiri sedmice. Za one pacijente koji ne budu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično javlja u toku naredne četiri sedmice terapije. Kod pacijenata sa slabo reagujućim želudačnim ulkusom preporučuje se Omezol 40 mg jednom dnevno i izlječenje se obično postiže u roku od osam sedmica.

Prevencija recidiva želudačnog ulkusa
Za sprečavanje recidiva kod pacijenata sa slabo reagujućim želudačnim ulkusom, preporučena doza je 20 mg lijeka Omezol jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati do 40 mg lijeka Omezol jedanput dnevno.

Eradikacija Helicobacter pylori kod bolesti peptičkog ulkusa
Za eradikaciju *H. pylori* izbor antibiotika treba biti prema individualnoj toleranciji na lijek svakog pacijenta, i treba biti u skladu s nacionalnim, regionalnim i lokalnim informacijama o rezistentnosti i vodičem liječenja.
- Omezol 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksicilin 1.000 mg, svaki dva puta dnevno za jednu sedmicu ili
- Omezol 20 mg + klaritromicin 250 mg (alternativno 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), svaki dva puta dnevno za jednu sedmicu ili
- Omezol 40 mg jednom dnevno sa amoksicilinom 500 mg i 400 mg metronidazola (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), oba tri puta dnevno za jednu sedmicu.

U svakom režimu, ako je pacijent i dalje *H. pylori* pozitivan, liječenje se može ponoviti.

Liječenje duodenalnog i želudačnog ulkusa povezanim sa primjenom NSAIL-a
Za liječenje duodenalnog i želudačnog ulkusa povezanog sa primjenom NSAIL-a, preporučena doza je 20 mg lijeka Omezol jednom dnevno. Kod većine pacijenata izlječenje se javlja u roku od četiri sedmice. Za one pacijente koji ne mogu u potpunosti biti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično javlja tokom naredne četiri sedmice terapije.

Prevencija NSAIL-povezanih ulkusa želuca i duodenuma kod pacijenata sa rizikom
Za prevenciju NSAIL-povezanih ulkusa želuca ili duodenuma kod pacijenata sa rizikom (starost> 60 godina, anamneza za prethodne ulkuse želuca i duodenuma, anamneza za prethodno krvarenje u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta) preporučena doza je 20 mg lijeka Omezol jednom dnevno.

Liječenje refluksnog ezofagitisa
Preporučena doza je 20 mg lijeka Omezol jednom dnevno. Kod većine pacijenata izlječenje se javlja u roku od četiri sedmice. Za one pacijente koji ne mogu u potpunosti biti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično javlja tokom naredne četiri sedmice terapije.
Kod pacijenata sa teškim ezofagitisom preporučuje se Omezol 40 mg jednom dnevno i izlječenje se obično postiže u roku od osam sedmica.

Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti
Preporučena doza je 20 mg lijeka Omezol dnevno. Pacijenti mogu odgovoriti adekvatno i na nižu dozu, a time je potrebno uzeti u obzir individualno prilagođavanje doze.

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Ako kontrola simptoma nije postignuta nakon četiri sedmice liječenja sa lijekom Omezol 20 mg dnevno, preporučuju se dalje pretrage.

Liječenje Zolinger-Elisonovog sindroma
Kod pacijenata sa *Zolinger-Elisonovim sindromom* dozu treba individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti onoliko koliko je klinički indikovano. Preporučena početna doza je 60 mg lijeka Omezol dnevno. Svi pacijenti sa teškom bolešću i neadekvatnim odgovorom na druge terapije bili su efikasno kontrolisani i više od 90% pacijenata zadržalo se na dozi održavanja lijeka Omezol 20 mg do 120 mg dnevno. Kada je doza veća od 80 mg lijeka Omezol dnevno, dozu treba podijeliti i dati dva puta dnevno.

Doziranje kod djece

Djeca koja imaju više od godinu dana i ≥10 kg
Liječenje refluks ezofagitisa i simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod bolesti gastroezofagealnog refluksa

Preporuke za doziranje su sljedeće:

Uzrast	Tjelesna masa	Doziranje
≥ 2 godine	> 20 kg	20 mg jedanput dnevno; doza se može povećati do 420 mg jedanput dnevno ako je potrebno

Refluksni ezofagitis: trajanje liječenja je četiri do osam sedmica.

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod bolesti gastroezofagealnog refluksa: trajanje liječenja je dvije do četiri sedmice. Ako kontrola simptoma nije postignuta nakon dvije do četiri sedmice liječenja, preporučuju se dalje pretrage.

Djeca koja imaju više od četiri godine i adolescenti

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog H. pylori
Prilikom odabira odgovarajuće kombinovane terapije, treba razmotriti nacionalne, regionalne i lokalne informacije za bakterijske rezistencije, trajanje liječenja (najčešće sedam dana, ali ponekad i do 14 dana), i odgovarajuće korištenje antibakterijskih lijekova.

Terapija treba da bude pod nadzorom stručnjaka.

Preporuke za doziranje su sljedeće:

Tjelesna masa	Doziranje
31 kg do 40 kg	kombinacija sa dva antibiotika: Omezol 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase; svi lijekovi se primjenjuju zajedno dva puta dnevno u trajanju od jedne sedmice
> 40 kg	kombinacija sa dva antibiotika: Omezol 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg; svi lijekovi se primjenjuju zajedno dva puta dnevno u trajanju od jedne sedmice

Posebne populacije
Oštećenje bubrežne funkcije
Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (pogledati dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa oštećenjem jetrine funkcije dnevna doza od 20 mg može biti dovoljna (pogledati dio 5.2).

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Stariji pacijenti (> 65 godina)
Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih osoba (pogledati dio 5.2).

Način primjene
Preporučuje se da se Omezol kapsule uzimaju ujutro, progutati cijele sa vodom (pola čaše). Kapsule se ne smiju žvakati ili lomiti.

Za pacijente koji imaju probleme sa gutanjem i za djecu koja mogu da piju ili gutaju polučvrstu hranu
Pacijenti mogu otvoriti kapsulu i sadržaj kapsule progutati sa vodom (pola čaše) ili nakon miješanja sadržaja u lagano kiseloj tekućini, npr. voćni sok ili sok od jabuke, ili negazirana voda. Pacijente treba savjetovati da disperziju treba uzeti odmah (ili u roku od 30 minuta) i uvijek treba promiješati prije pijenja i isprati s vodom (pola čaše).
Dodatno, pacijenti mogu cuclati i gutati kuglice kapsule sa vodom (pola čaše). Obložene pelete se ne smiju žvakati.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na omeprazol, supstituisane benzimidazole ili druge sastojke lijeka (navedene u dijelu 6.1) i
- omeprazol kao i ostali inhibitori protonske pumpe (IPP) ne smiju se koristiti istovremeno sa nelfinavirom (pogledati dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U prisustvu bilo kojeg alarmnog simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak tjelesne mase, rekurentno povraćanje, disfagija, hematemeza ili melena), kada se sumnja ili postoji čir na želucu, malignost treba isključiti, jer liječenje može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.
Ne preporučuje se istovremena primjena inhibitora protonske pumpe sa atazanavirom (pogledati dio 4.5). Ako se procijeni da je kombinacija atazanavira sa inhibitorom protonske pumpe neizbježno potrebna, preporučuje se strog klinički nadzor (npr. virus) u kombinaciji sa povećanjem doze atazanavira do 400 mg sa 100 mg ritonavira, a doza omeprazola ne smije biti veća od 20 mg.
Omeprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipohidrije ili ahlorhidrije. To treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenom rezervom vitamina B12 ili faktore rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12 pri dugoročnoj terapiji.
Omeprazol je CYP2C19 inhibitor. Kada počinju ili završavaju liječenja sa omeprazolom, potencijal za interakcije sa lijekovima koji se metabolizuju putem CYP2C19 treba uzeti u obzir. Poznata je interakcija između klopidogrela i omeprazola (pogledati dio 4.5). Klinički značaj te interakcije je neizvjestan. Kao mjera opreza, istovremenu primjenu omeprazola i klopidogrela treba izbjegavati.
Teška hipomagnezemija je prijavljena kod pacijenata liječenih inhibitorima protonske pumpe (PPI) kao omeprazol za najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva za godinu dana. Ozbiljne manifestacije hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije mogu se javiti, ali oni mogu početi podmuklo i zbog toga se mogu lako zanemariti. Kod najugroženijih pacijenata, hipomagnezemija se može poboljšati nakon dodatka magnezijuma i prekid primjene PPI.
Za pacijente za koje se očekuje da će biti na produženom liječenju ili koji uzimaju PPI sa digoksinom ili lijekovima koji mogu izazvati hipomagnezemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti mjerenje vrijednosti magnezijuma prije početka terapije sa PPI i periodično tokom liječenja.
U vezi sa liječenjem omeprazolom prijavljena su teška neželjena djelovanja na koži (SCAR) sa vrlo rijetkom i rijetkom učestalošću koja uključuju *Stevens-Johnsonov sindrom* (SJS), *toksičnu epidermalnu nekrolizu* (TEN), reakciju na lijekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i *akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu* (AGEP) i koja mogu biti opasna po život ili fatalna.
Inhibitori protonske pumpe, pogotovo ako se koriste u visokim dozama i tokom dužeg trajanja (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, pretežno kod starijih osoba ili u prisustvo drugih priznatih faktora rizika. Opservacijske studije pokazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od nastanka frakture od 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog drugih faktora rizika. Pacijenti sa rizikom od osteoporoze treba da dobiju njegu u skladu sa trenutnim kliničkih smjernicama i treba da imaju adekvatan unos vitamina D i kalcijuma.

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Subakutni kožni lupus eritematozus (SCLE)
Inhibitori protonske pumpe u vrlo rijetkim slučajevima su povezani sa SCLE. Ako dođe do oštećenja, posebno u područjima kože izloženim suncu, praćeni artralgijom, pacijent treba odmah zatražiti medicinsku pomoć i zdravstveni radnik treba da razmotri prekid terapije lijekom Omezol. SCLE nakon prethodnog liječenja s inhibitorima protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE i kod drugih inhibitora protonske pumpe.

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata koji su uzimali omeprazol uočena je pojava akutnog tubulointersticijskog nefritisa (TIN) koji se može pojaviti bilo kada tokom liječenja omeprazolom (vidjeti dio 4.8). Akutni tubulointersticijski nefritis može progredirati do zatajenja bubrega. U slučaju sumnje na TIN, potrebno je prekinuti primjenu omeprazola i što prije započeti odgovarajuće liječenje.

Interferencija sa laboratorijskim testovima
Povećane vrijednosti Hromogranina A (CgA) mogu ometati ispitivanje za otkrivanje neuroendokrinih tumora. Da bi izbjegli ove smetnje, terapiju omeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (pogledati dio 5.1). Ako se vrijednosti CgA i gastrina ne vrate u okvir referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti nakon 14 dana po prekidu terapije inhibitorima protonske pumpe.

Kod neke djece sa hroničnim bolestima može biti potrebno dugotrajno liječenje, iako to nije preporučljivo. Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* i kod hospitalizivanih pacijenata moguća je infekcija sa *Clostridium difficile* (pogledati dio 5.1).
Kao i u svim dugoročnim terapijama, posebno kada je liječenje duže od godinu dana, pacijent treba biti pod redovnim nadzorom.

Lijek Omezol sadrži saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.
Ovaj lijek sadrži azo boju karmoizin (E122), koja može prouzrokovati alergijski tip reakcija.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efekti omeprazola na farmakokinetiku drugih aktivnih supstanci

Aktivne supstance s apsorpcijom zavisnom od pH vrijednosti
Smanjena kiselost u želucu u toku liječenja sa omeprazolom može povećati ili smanjiti apsorpciju aktivnih supstanci čija apsorpcija zavisi od želudačnog pH.

Nelfinavir, atazanavir
Plazmatske vrijednosti nelfinavira i atazanavira su smanjene ako se primjenjuju istovremeno sa omeprazolom. Istovremena primjena omeprazola sa nelfinavirom je kontraindikovana (pogledati dio 4.3). Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) smanjila je srednju nelvinavir izloženosti za približno 40%, a srednja izloženost farmakološki aktivnog metabolita M8 za približno 75% do 90%. Interakcija takođe može uključivati CYP2C19 inhibiciju.
Ne preporučuje se istovremena primjena omeprazola sa atazanavirom (pogledati dio 4.4). Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) i atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg kod zdravih dobrovoljaca rezultirala je sniženjem od 75% od atazanavir izloženosti. Povećanje doza atazanavira do 400 mg nije nadoknadilo uticaj omeprazola na atazanavir izloženosti. Istovremena primjena omeprazola (20 mg jednom dnevno) s atazanavirom 400 mg/ritonavirom 100 mg kod zdravih dobrovoljaca rezultirala je sniženjem od oko 30% u atazanavir izloženosti u odnosu na atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno.

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Digoksin
Istovremeno liječenje sa omeprazolom (20 mg dnevno) i digoksinom kod zdravih osoba povećava bioraspoloživost digoksina za 10%. Toksičnost digoksina je rijetko bila prijavljena. Međutim, oprez je potreban kada se omeprazol daje starijim pacijentima u visokim dozama. Terapijsko praćenje lijeka digoksina treba biti pojačano.

Klopidogrel
Rezultati iz ispitivanja kod zdravih ispitanika su pokazali farmakokinetičku (PK)/farmakodinamsku (PD) interakciju između klopidogrela (300 mg udarna doza/75 mg dnevno doza održavanja) i omeprazol (80 mg p.o. dnevno) dovodi do smanjenja izloženosti aktivnog metabolita klopidogrela u prosjeku za 46%, i do smanjene maksimalne inhibicije (ADP inducirane) agregacije trombocita u prosjeku za 16%.
Nedosljedne podatke o kliničkim implikacijama ove PK/PD interakcije u smislu velikih kardiovaskularnih pojava zabilježene su u opservacijskim i kliničkim studijama. Kao mjera opreza, istovremena primjena omeprazola i klopidogrela treba se izbjegavati (pogledati dio 4.4).

Ostale aktivne supstance
Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola znatno je smanjena, a time i klinička efikasnost može biti umanjena. Istovremenu primjenu posakonazola i erlotiniba treba izbjegavati.

Aktivne supstance metabolizovane sa CYP2C19
Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, glavni enzim za metabolizovanje omeprazola. Tako, metabolizam pridružne aktivne supstance takođe metabolizovane putem CYP2C19, može biti smanjen, a sistemsko izlaganje tim supstancama povećano. Primjeri takvih lijekova su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam i fenitoin.

Cilostazol
Omeprazol je u dvostruko slijepoj studiji bio primijenjen u dozi od 40 mg na zdravim ispitanicima, povećao je C_{max} i PIK za cilostazol za 18%, odnosno 26%, a za jedan od njegovih aktivnih metabolita za 29%, odnosno 69%.

Fenitoin
Preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi u toku prve dvije sedmice nakon početka liječenja sa omeprazolom, i ako je doza fenitoina prilagođena, praćenje i dalje prilagođavanje doze trebalo bi utvrditi nakon završetka liječenja omeprazolom.

Nepoznati mehanizam
Sakvinavir
Istovremena primjena omeprazola i sakvinavir/ritonavir rezultirala je povećanjem plazmatskih vrijednosti do oko 70% za sakvinavir povezan sa dobrom podnošljivošću kod HIV pozitivnih pacijenata.

Takrolimus
Zabilježeno je da istovremena primjena omeprazola povećava serumske vrijednosti takrolimusa. Pojačano praćenje koncentracija takrolimusa, kao i funkcije bubrega (klirens kreatinina), treba izvesti, i doziranje takrolimusa prilagoditi ako je potrebno.

Metotreksat
Kada se metotreksat primjenjuje zajedno sa inhibitorom protonske pumpe, nivo metotreksata kod nekih pacijenata može da se poveća. Ukoliko se metotreksat primjenjuje u visokim dozama može biti potreban privremeni prekid terapije omeprazolom.

Efekti drugih aktivnih supstanci na farmakokinetiku omeprazola
Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4
Budući da se omeprazol metabolizuje putem CYP3A4 i CYP2C19, aktivnih supstanci poznatih da inhibiraju CYP3A4 ili CYP2C19 (kao što su klaritromicin i vorikonazol) mogu dovesti do povećanja koncentracije omeprazola u serumu preko smanjenja stope metabolizma omeprazola. Pridružno liječenje vorikonazolom rezultiralo je izloženost omeprazola veću od udvostručene. Budući da se visoke doze

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

omeprazola dobro tolerišu, prilagođavanje doze omeprazola se generalno ne zahtijeva. Međutim, prilagođavanje doze treba razmotriti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre i ako je dugoročno liječenje indikovano.

Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4
Aktivne supstance za koje se zna da indikuju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oboje (kao rifampicin i kantarion) mogu dovesti do smanjenja koncentracije omeprazola u serumu povećanjem stope metabolizma omeprazola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Rezultati od tri prospektivne epidemiološke studije (više od 1.000 izloženih ishoda) pokazuju da nema štetnih efekata omeprazola na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorođenčeta. Omeprazol se može koristiti u toku trudnoće.

Dojenje
Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali vjerovatno neće uticati na dijete kada se koristi u terapijskim dozama.

Plodnost
Ispitivanja na životinjama sa racemičnom mješavinom omeprazola, primjenjene oralnim putem ne ukazuju na efekte u odnosu na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Omezol vjerovatno neće uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama. Neželjena djelovanja kao što su vrtoglavica i vizuelne smetnje mogu se pojaviti (pogledati dio 4.8). Ako se šta od toga javi, ne bi trebalo da se vozi ili upravlja mašinama.

4.8 Neželjena djelovanja

Sažetak bezbjednosnog profila
Najčešća neželjena djelovanja (1% do 10% pacijenata) su glavobolja, bolovi u stomaku, zatvor, proliv, nadutost i mučnina/povraćanje.
U vezi sa liječenjem omeprazolom prijavljena su teška neželjena djelovanja na koži (SCAR) koja uključuju *Stevens-Johnsonov sindrom* (SJS), *toksičnu epidermalnu nekrolizu* (TEN), reakciju na lijekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i *akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu* (AGEP) (pogledati dio 4.4.).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Sljedeća neželjena djelovanja su identifikovana ili su suspektna prema kliničkim i postmarketinškim ispitivanjima za omeprazol. Nijedno nije dozno zavisno. Neželjena djelovanja koja su prijavljena u nastavku kategorizovana su prema MedDRA konvenciji učestalosti i prema organskim sistemima. Učestalost neželjenih dejstava je definisana kao: vrlo često (≥10), često (≥ 1/100 i < 1/10), povremeno (≥ 1/1.000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10.000 i <1/1.000), vrlo rijetko (> 1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

SOC/učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
rijetko:	leukopenija, trombocitopenija
vrlo rijetko:	agranulocitoza, pancitopenija

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Poremećaji imunološkog sistema	
rijetko:	reakcije preosjetljivosti, npr. groznica, angioedem i anafilaktičke reakcije/šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	
rijetko:	Hiponatremija
nepoznato:	hipomagnezemija; teška hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije. hipomagnezemija isto tako može biti praćena hipokalemijom.
Psihijatrijski poremećaji	
povremeno:	Insomnija
rijetko:	agitacija, zbunjenost, depresija
vrlo rijetko:	agresija, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	
često:	Glavobolja
povremeno:	vrtoglavica, parestezija, somnolencija
rijetko:	poremećaj okusa
Poremećaji oka	
rijetko:	zamućen vid
Poremećaji uva i labirinta	
povremeno:	Vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
rijetko:	Bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	
često:	bolovi u stomaku, zatvor, proliv, nadutost, mučnina/povraćanje, polipi žlijezda u fundusu (benigni)
rijetko:	suva usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
nepoznato:	mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	
povremeno:	povećani enzimi jetre
rijetko:	hepatitis sa žuticom ili bez nje
vrlo rijetko:	zatajenje jetre, encefalopatija kod pacijenata s već postojećom bolesti jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
povremeno:	dermatitis, pruritus, osip, urtikarija
rijetko:	alopecija, fotosenzitivnost, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
vrlo rijetko:	eritema multiforme, *Stivens-Džonsonov sindrom*, toksička epidermalna nekroliza (TEN)
nepoznato	subakutni kožni lupus eritematozus (pogledati dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Povremeno:	frakture kuka, ručnog zgloba ili kičme
rijetko:	artralgija, mialgija
vrlo rijetko:	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
rijetko:	tubulointersticijalni nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
vrlo rijetko:	Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
povremeno:	malaksalost, periferne edeme
rijetko:	povećano znojenje

Pedijatrijska populacija
Bezbjednost omeprazola procijenjena je na ukupno 310 djece, uzrasta od rođenja do 16 godina, sa kiselinom - povezanom bolešću. Postoje ograničeni podaci o dugoročnoj bezbjednosti od 46 djece koja su primila terapiju održavanja omeprazola u toku kliničkih studija za terapiju teškog erozivnog ezofagitisa do 749 dana. Profil pojave štetnih dejstava uglavnom je isti kao i za odrasle i tokom kratkog, kao i dugotrajnog liječenja. Nema dugoročnih podataka o efektima liječenja omeprazolom 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 bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici 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 Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Postoje ograničene informacije o efektima predoziranja omeprazolom kod ljudi. U literaturi su opisane doze do 560 mg, a ima povremenih izvještaja gdje su jednom oralne doze dostigle do 2.400 mg omeprazola (120 puta veća od uobičajene kliničke doze). Prijavljene su mučnina, povraćanje, vrtoglavica, bol u stomaku, proliv, glavobolja. Takođe, u jednom slučaju su opisane apatija, depresija i konfuzija. Opisani simptomi su prolazni, a nijedan ozbiljan ishod nije bio prijavljen. Stepen eliminacije je nepromijenjen (kinetika prvog reda) sa povećanim dozama. Liječenje je simptomatsko, ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: inhibitor protonske pumpe
Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): A02BC01

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Mehanizam djelovanja
Omeprazol, racemična mješavina dva enantiomera smanjuje lučenje želudačne kiseline kroz visoko ciljane mehanizme djelovanja. To je specifičan inhibitor kiselinske pumpe u parijetalnim ćelijama. Brzo djeluje i pruža kontrolu putem reverzibilne inhibicije lučenja želudačne kiseline s doziranjem jednom dnevno.
Omeprazol je slaba baza, a koncentrisan je i pretvara se u aktivni oblik u izrazito kiseloj sredini intracelularnih kanalića u parijetalnim ćelijama, gdje inhibira enzim H + K + ATPaze kiselinske pumpe. Ovaj efekt zadnjeg koraka u procesu formiranja želudačne kiseline zavisi od doze i pruža visoko efikasnu inhibiciju oba načina lučenja kiseline u želucu, i bazalno lučenje kiseline i stimulisanu sekreciju kiseline, bez obzira na stimulaciju.

Farmakodinamički efekti
Svi zabilježeni farmakodinamički efekti mogu biti objašnjeni efektom omeprazola na sekreciju kiseline.

Uticaj na lučenje želudačne kiseline
Oralno doziranje omeprazola jednom dnevno osigurava brzu i efikasnu inhibiciju dnevnog i noćnog lučenja želudačne kiseline, postižući maksimalni efekat u roku od četiri dana liječenja. Doziranje sa 20 mg omeprazola, znači da se intragastrična kiselost smanjuje od najmanje 80% tokom 24 sata, tada se održava kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom, sa srednjim smanjenjem kiselosti nakon stimulacije pentagastrinom za oko 70%, 24 sata nakon doziranja.
Kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom, oralna doza omeprazola od 20 mg održava intragastrični pH 3 za vrijeme od 17 sati u toku 24-časovnog perioda.
Kao posljedica smanjenja lučenja kiseline i intragastrične kiselosti, omeprazol dozno-zavisno smanjuje/normalizuje izloženost kiseline jednjaka kod pacijenata sa bolešću gastroezofagealnog refluksa.
Inhibicija lučenja kiseline odnosi se na područje ispod krivulje plazmatskih koncentracija/vrijeme (PIK) za omeprazol, a ne na stvarne koncentracije u plazmi u određenom trenutku.
Nije zabilježena tahifilaksija u toku liječenja sa omeprazolom.

Uticaj na H. pylori
H. pylori je povezan sa bolešću peptičkog ulkusa, uključujući i duodenalni i želudačni ulkus. *H. pylori* je glavni faktor u razvoju gastritisa. *H. pylori* zajedno sa želudačnom kiselinom su glavni faktori u razvoju bolesti peptičkog ulkusa. *H. pylori* je glavni faktor u razvoju atrofičkog gastritisa koji je povezan sa povećanim rizikom za razvoj karcinoma želuca.
Eradikacija *H. pylori* sa omeprazolom i antibioticima povezana je sa visokim procentom izlječenja i dugoročnom remisijom peptičkog ulkusa.
Ispitano je i utvrđeno da je dvostruka terapija manje efikasna od trostruke terapije. Međutim, dvostruka terapija se može uzeti u obzir u slučajevima gdje poznata preosjetljivost isključuje upotrebu bilo kojeg lijeka u trostrukim kombinacijama.

Ostali efekti koji se odnose na inhibiciju kiseline
U toku dugotrajnog liječenja primijećena je povećana učestalost želudačne žljezdane ciste. Ove promjene su fiziološka posljedica izražene inhibicije lučenja kiseline, benigni su i reverzibilni.
Smanjena želudačna kiselost zbog svih sredstava, uključujući i inhibitore protonske pumpe, povećava želudačni broj bakterija normalno prisutnih u probavnom sistemu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselinu može dovesti do povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* i kod hospitalizovanih pacijenta moguća je infekcija sa *Clostridium difficile*.
Tokom terapije antisekretirnim lijekovima dolazi do porasta gastrina u serumu kao odgovor na smanjenu sekreciju kiseline. Takođe se hromogranin A (CgA) povećava zbog smanjene želudačne kiselosti. Povećane vrijednosti CgA mogu ometati ispitivanja za otkrivanje neuroendokrinih tumora. Podaci iz literature indiciraju da primjenu inhibitora protonske pumpe treba prekinuti između pet dana i dvije sedmice prije mjerenja CgA. Ovo je kako bi se omogućilo da vrijednosti CgA koji bi mogli biti lažno povišeni nakon terapije s PPI, da se vrate u referentnI raspon.
Kod nekih pacijenata (i djece i odraslih) tokom dugotrajnog liječenja omeprazolom primjećen je povećan broj ECL ćelija, koji je vjerovatno povezan sa povećanim nivoima gastrina u serumu. Smatra se da nalazi nemaju klinički značaj.

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Pedijatrijska upotreba
U nekontrolisanim studijama kod djece (od rođenja do 16 godina) sa teškim refluks ezofagitisom, omeprazol u dozama od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg poboljšava nivo ezofagitisa u 90% slučajeva i značajno smanjuje simptome refluksa. U jednostruko slijepoj studiji, djeca uzrasta od rođenja do dvije godine s klinički dijagnostifikovanom bolešću gastroezofagealnog refluksa tretirana su sa 0,5 mg omeprazol/kg, 1 mg omeprazol/kg ili 1,5 mg omeprazol/kg. Učestalost povraćanja/epizoda regurgitacije smanjena je za 50% nakon osam sedmica liječenja bez obzira na dozu.

Eradikacija H. pylori kod djece
U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom istraživanju (*Heliotova studija*) zaključeno je da je omeprazol u kombinaciji sa dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin) bio bezbjedan i efikasan kod djece sa gastritisom koja imaju više od četiri godine u liječenju *H. pylori* infekcije: stepen eradikacije *H. pylori*: 74,2% (23/31 pacijenata) sa omeprazol + amoksicilin + klaritromicin u odnosu na 9,4% (3/32 pacijenata) sa amoksicilin + klaritromicin. Međutim, nema dokaza o bilo kakvoj kliničkoj koristi sa obzirom na simptome dispepsije. Ova studija ne podržava bilo kakve informacije za djecu mlađu od četiri godine.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija
Omeprazol i omeprazol-magnezijum su acido-labilni i zbog toga se oralno primjenuju u obliku gastro-rezistentne granule u kapsulama ili tabletama. Apsorpcija omeprazola je brza, a maksimalne koncentracije u plazmi javljaju se oko jednog do dva sata nakon doze. Apsorpcija omeprazola odvija se u tankom crijevu i obično je dovršena u roku od tri do šest sati. Pridruženi unos hrane ne utiče na bioraspoloživost. Sistemska raspoloživost (bioraspoloživost) iz jedne oralne doze omeprazola je oko 40%. Nakon ponavljane primjene jedanput dnevno, bioraspoloživost se povećava na oko 60%.

Raspodjela
Vidljivi volumen raspodjele kod zdravih ispitanika je oko 0,3 l/kg tjelesne mase. Omeprazol je 97% vezan za proteine plazme.

Metabolizam
Omeprazol se potpuno metabolizuje putem sistema citohroma P450 (CYP). Najveći dio njegovog metabolizma zavisi od polimorfizma enzima CYP2C19, odgovoran za formiranje hidroksiomeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Preostali dio zavisi od drugog određenog izooblika, CYP3A4 odgovoran za formiranje omeprazol-sulfona. Kao posljedica visokog afiniteta omeprazola za CYP2C19, postoji potencijal za konkurentnu inhibiciju metaboličkih i lijek-lijek interakcije sa drugim supstratima za CYP2C19. Međutim, zbog niskog afiniteta za CYP3A4, omeprazol nema potencijal da inhibira metabolizam drugih CYP3A4 supstrata. Osim toga, omeprazolu nedostaje inhibitorni efekat na glavnom CYP enzimu.
Oko 3% stanovništva Kavkaza i 15% do 20% azijske populacije nedostaje funkcionalni CYP2C19 enzim i nazivaju se slabi metabolizeri. Kod takvih pojedinaca metabolizam omeprazola vjerovatno je pospješivan uglavnom po CYP3A4. Nakon ponavljane jedanput dnevno primjene 20 mg omeprazola, srednji PIK je pet do deset puta veći kod slabih metabolizera nego kod ispitanika koji imaju funkcionalni CYP2C19 enzim (brzi metabolizeri). Srednje maksimalne koncentracije u plazmi su takođe veće, za tri do pet puta. Ovi rezultati nemaju uticaja na doziranje omeprazola.

Eliminacija
Poluživot eliminacije omeprazola u plazmi je obično kraći od jednog sata i nakon jednokratne i nakon ponovljene oralne doze jednom dnevno. Omeprazol se potpuno eliminiše iz plazme između doza bez tendencije za akumulaciju u toku primjene jednom dnevno. Gotovo 80% oralne doze se izlučuje kao metaboliti u urinu, a ostatak u feces, prije svega porijeklom iz žuči.

Linearnost/nelinearnost
PIK omeprazola raste sa ponavljanom primjenom. Ovo povećanje zavisi od doze i rezultira nelinearnim odnosom doza PIK nakon ponavljane primjene. Ova zavisnost od doze i vremena je zbog metabolizma

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

prvog prolaza kroz jetru i sistemskog klirensa vjerovatno uzrokovana inhibicijom enzima CYP2C19 od omeprazol i/ili njegovog metabolita (npr. sulfona).
Nije utvrđen metabolit koji ima bilo kakav uticaj na lučenje želudačne kiseline.

Posebne populacije
Oštećenje funkcije jetre
Metabolizam omeprazola kod pacijenata s jetrinom disfunkcijom je oslabljen, što rezultira povećanjem PIK. Omeprazol ne pokazuje tendenciju da se akumulira sa doziranjem jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega
Farmakokinetika omeprazola, uključujući i sistemsku bioraspoloživost i stepen eliminacije, ostaju nepromijenjeni kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega.

Stariji pacijenti
Procenat metabolizma omeprazola nešto je smanjen kod starijih pacijenata (75-79 godina).

Pedijatrijski pacijenti
U toku liječenja preporučenim dozama za djecu uzrasta od godinu dana, slične koncentracije u plazmi bile su dobijene u odnosu na odrasle. Kod djece mlađe od šest mjeseci, klirens omeprazola je nizak zbog niskog kapaciteta za metabolizovanje omeprazola.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Hiperplazija želudačnih ECL ćelija i karcinoidi, uočeni su u cjeloživotnoj studiji kod pacova tretiranih sa omeprazolom. Ove promjene su rezultat stalne hipergastrinemije sekundarne zbog kiselinske inhibicije. Slični rezultati su napravljeni nakon terapije s H2-antagonistima, inhibitorima protonske pumpe i nakon djelimične fundektomije. Dakle, ove promjene nisu od direktnog efekta svake pojedinačne aktivne supstance.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Manitol;
Hidroksipropilmetilceluloza;
Kopolimer metakrilne kiseline i etil-akrilata (1:1), 30% disperzija
Natrijum-laurilsulfat;
Dinatrijum-fosfat, dihidrat;
Dietil-ftalat;
Saharoza;
Titan-dioksid (E171);
Povidon;
Kalcijum-karbonat;
Talk;
Polisorbat 80;
Natrijum-hidroksid.

Sastav želatinske kapsule:
- titan-dioksid (E171);
- želatin;
- boja brilijant-plava (E133);
- boja karmoizin (E122);
- boja kinolin- žuta (E104).

6.2 Inkompatibilnosti

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Tri (3) godine.
Rok trajanja nakon prvog otvaranja: mjesec dana.
Ne smije se primjenjivati nakon isteka roka trajanja, koji je jasno označen na pakovanju.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje je tamnobraon bočica od neutralnog stakla sa desikant kapsulom i aluminijumskim zatvaračem.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu sa 14 kapsula uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

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

Nakon svake upotrebe bočicu treba dobro zatvoriti.
Desikant (sredstvo za zaštitu od vlage), koji se nalazi u bočici zajedno sa kapsulama, nije lijek i ne smije se gutati.
Nema posebnih zahtjeva.
Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br.12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Proizvođač gotovog lijeka
ALKALOID AD Skopje
Bul. Aleksandar Makedonski br.12
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
ALKALOID d.o.o. Sarajevo
Isevića sokak 6, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Omezol 20 mg, gastrorezistentna kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6477/21 od 13.10.2022.

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

08.12.2023.g.

Odobreno
ALMBIH
8.12.2023.