SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

OMEPRAZID
20 mg
gastrorezistentna kapsula, tvrda
omeprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 20 mg omeprazola.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom:
Jedna kapsula sadrži 55 mg saharoze.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.

Zelena neprozirna/žuta neprozirna tvrda želatinska kapsula veličine 2, koja sadrži bijele ili bjelkaste sferične mikropelete bez mirisa i okusa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

OMEPRAZID kapsule indicirane su za:
Odrasli:

- liječenje duodenalnog ulkusa;
- prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa;
- liječenje želučanog ulkusa;
- prevenciju relapsa želučanog ulkusa;
- u kombinaciji sa odgovarajućim antibioticima, eradikacija Helicobacter pylori (H.pylori) u liječenju peptičkog ulkusa;
- liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih sa liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL);
- prevenciju želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod rizičnih pacijenata;
- liječenje refluksnog ezofagitisa;
- dugoročnu terapiju pacijenata sa izliječenim refluksnim ezofagitisom;
- liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti;
- liječenje Zollinger – Ellisonovog sindroma.

Pedijatrijska primjena
Djeca starija od 1 godine i težine ≥ 10 kg

- liječenje refluksnog ezofagitisa;
- simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti.

Djeca starija od 4 godine i adolescenti

- u kombinaciji sa antibioticima u liječenju duodenalnog ulkusa nakon infekcije H.pylori

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje kod odraslih
Liječenje duodenalnog ulkusa
Preporučena doza kod pacijenata sa aktivnim duodenalnim ulkusom je 20 mg lijeka OMEPRAZID jednom na dan. Kod većine pacijenata izlječenje se postiže unutar 2 sedmice. Kod onih pacijenatakoji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tokom sljedeće 2 sedmice liječenja. Kod pacijenata s duodenalnim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučuje se primjena 40 mg omeprazola jednom na dan, a izlječenje se obično postiže

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

unutar 4 sedmice.

Prevencija relapsa duodenalnog ulkusa
Za prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa kod H.pylori negativnih pacijenata ili kada H.pylori eradikacija nije moguća, preporučena doza je 20 mg lijeka OMEPRAZID jednom na dan. Kod nekih pacijenata dnevna doza od 10 mg omeprazola može biti dovoljna. U slučaju terapijskog neuspjeha doza se može povećati na 40 mg.

Liječenje želučanog ulkusa
Preporučena doza je 20 mg lijeka OMEPRAZID jednom na dan. Kod većine pacijenata izlječenje se postiže unutar 4 sedmice. Kod većine pacijenata izlječenje se obično postiže tokom sljedeće 4 sedmice liječenja. Kod pacijenata koji se nisu izliječili nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tokom dodatne 4 sedmice liječenja. Kod pacijenata sa želučanim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučuje se primjena 40 mg omeprazola jednom na dan i izlječenje se obično postiže unutar 8 sedmica.

Prevencija relapsa želučanog ulkusa
Za prevenciju relapsa kod pacijenata sa želučanim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučena doza je 20 mg OMEPRAZID-a jednom na dan. Ako je potrebno, doza se može povećati na 40 mg omeprazola jednom na dan.

Eradikacija H.pylori kod pacijenata s peptičkim ulkusom
Za eradikaciju H.pylori pri izboru antibiotika nužno je uzeti u obzir individualnu pacijentovu podnošljivost lijekova, a liječenje se mora provesti u skladu s nacionalnim, regionalnim i lokalnim podacima o bakterijskoj rezistenciji kao i trenutnim smjernicama za liječenje.

- OMEPRAZID 20 mg + klaritromicin 500mg + amoksicilin 1000 mg, svaki dva puta na dan tokom jedne sedmice, ili
- OMEPRAZID 20 mg + klaritromicin 250 mg (alternativno 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), svaki dva puta na dan tokom jedne sedmice ili
- OMEPRAZID 40 mg jednom na dan s amoksicilinom 500 mg i metronidazolom 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), svaki tri puta na dan tokom jedne sedmice.

U svakom od navedenih režima liječenja, ako je pacijent još uvijek pozitivan na *H.pylori*, liječenje se može ponoviti.

Liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima
Za liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima, preporučena doza je 20 mg lijeka OMEPRAZID jednom na dan.

Kod većine pacijenata izlječenje se postiže unutar 4 sedmice. Kod onih pacijenata koji nisu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tokom sljedeće 4 sedmice liječenja.

Prevencija želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod pacijenata s rizikom
Za prevenciju želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima kod rizičnih pacijenata (> 60 god., prethodna anamneza želučanog i duodenalnog ulkusa, prethodna anamneza krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta), preporučena doza je OMEPRAZID 20 mg jednom na dan.

Liječenje refluksnog ezofagitisa
Preporučena doza je OMEPRAZID 20 mg jedanput na dan. Kod većine pacijenata izlječenje se postiže unutar 4 sedmice. Kod onih pacijenata koji nisu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tokom sljedeće 4 sedmice liječenja.
Kod pacijenata s teškim ezofagitisom, preporučuje se primjena omeprazola 40 mg jednom na dan, a izlječenje se obično postiže unutar 8 sedmica.

Dugoročna terapija pacijenata s izliječenim refluksnim ezofagitisom

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

Za dugoročnu terapiju pacijenata s izliječenim refluksnim ezofagitisom preporučena doza je10 mg jednom na dan. Ako je potrebno, doza se može povećati na 20 – 40 mg jednom na dan.

Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti
Preporučena doza je OMEPRAZID 20 mg na dan. Pacijent može dobro odgovoriti i na 10 mg na dan te stoga treba razmotriti individualno prilagođavanje doze.
Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon 4 sedmice liječenja s 20 mg lijeka OMEPRAZID na dan, potrebne su daljnje pretrage.

Liječenje Zollinger – Ellisonovog sindroma
Kod pacijenata sa Zollinger – Ellison sindromom doza se mora individualno prilagoditi, a liječenje traje onoliko dugo koliko je klinički indicirano. Preporučena početna doza je 60 mg omeprazola na dan. Svi pacijenti sa teškom bolešću i neodgovarajućim odgovorom na drugu terapiju, učinkovito su kontrolirani i više od 90% pacijenata bude na dozi održavanja 20–120 mg omeprazola na dan. Za doze iznad 80 mg omeprazole dnevno, doza se mora podijeliti i primijeniti dva puta na dan.

Pedijatrijska populacija
Djeca starija od 1 godine i težine ≥ 10 kg
Liječenje refluksnog ezofagitisa
Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije želučane kiseline u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti

Preporučene doze su:

Dob	Težina	Doziranje
≥ 1 god.	10 – 20 kg	10 mg jednom na dan; doza se može povećati na 20 mg jednom na dan ako je potrebno
≥ 2 god.	> 20 kg	20 mg jednom na dan; doza se može povisiti na 40 mg jednom na dan ako je potrebno

Refluksni ezofagitis : trajanje liječenja je 4-8 sedmica.

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije želučane kiseline u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti: trajanje liječenja je 2-4 sedmice. Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon 2-4 sedmice, nužne su daljnje pretrage.

Djeca starija od 4 godine i adolescenti
Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s H.pylori
Kod izbora odgovarajućeg antibiotika koji će se koristiti moraju se uzeti u obzir službene nacionalne, regionalne i lokalne smjernice u vezi s bakterijskom rezistencijom, dužinom liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i 14 dana) i pravilnom upotrebom antibiotika. Liječenje mora biti pod nadzorom liječnika specijaliste.

Preporučeno doziranje:

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 primijenjeni zajedno 2 puta na dan tokom jedne sedmice

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

31 – 40 kg	Kombinacija s dva antibiotika: OMEPRAZID 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine primijenjeni zajedno 2 puta na dan tokom jedne sedmice
> 40 kg	Kombinacija s dva antibiotika: OMEPRAZID 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg primijenjeni zajedno 2 puta na dan tokom jedne sedmice

Posebne skupine

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom nije potrebna prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Kod pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom, dnevna doza od 10 – 20 mg može biti dovoljna (vidjeti dio 5.2).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Preporučuje se uzimati OMEPRAZID kapsule, ujutro i progutati ih cijele s pola čaše vode. Kapsule se ne smiju žvakati niti drobiti.

Za pacijente sa poteškoćama sa gutanjem i za djecu koja mogu piti ili gutati polukrutu hranu

Pacijenti mogu otvoriti kapsulu i progutati sadržaj s pola čaše vode ili nakon miješanja sadržaja u blago kiseloj tekućini, naprimjer voćnom soku ili soku od jabuke ili u negaziranoj vodi. Pacijente se mora uputiti da otopinu moraju uzeti odmah (ili unutar 30 minuta) i uvijek je promiješati prije nego što je popiju, te isprati s pola čaše vode.

Druga mogućnost je da pacijenti otvore kapsulu, a sadržaj istresu u usta i zatim progutaju uz pola čaše vode. Sadržaj kapsule (pelete) se ne smije žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na omeprazol, derivate benzimidazola ili na bilo koji drugi sastojak lijeka navedeni u dijelu 6.1.

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U prisutnosti bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak tjelesne težine, ponavljajuće povraćanje, disfagija, hematemeza ili melena), te kada postoji suspektni ili potvrđeni želučani ulkus, mora se isključiti mogućnost maligne lezije, jer liječenje može ublažiti simptome i odgoditi postavljanje dijagnoze.

Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5.). Ako se procijeni da je kombinacija atazanavira sa inhibitorima protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. praćenje virusnog opterećenja), u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg uz 100 mg ritonavira; doza lijeka OMEPRAZID od 20 mg ne smije se prekoračiti.

Omeprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju stvaranje želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamina) zbog hipo- ili ahlorhidrije. Ovo je nužno uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim tjelesnim zalihama vitamina B12 ili rizičnim faktorima za smanjenu apsorpciju vitamina B12 kod dugotrajne terapije.

Omeprazol je inhibitor CYP2C19. Kada se počinje ili završava liječenje omeprazolom, moraju se uzeti u obzir moguće interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19.

Opažena je interakcija između klopidogrela i omeprazola (vidjeti dio 4.5). Klinički značaj te interakcije nije jasan. Zbog opreza mora se izbjegavati istovremenu primjena omeprazola i klopidogrela.

Teška hipomagnezemija zabilježena je kod pacijenata liječenih inhibitorima protonske pumpe, kao

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

što je omeprazol, i to najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva i godinu dana.

Mogu se javiti ozbiljni simptomi hipomagnezemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularne aritmije, koji na početku mogu biti prikriveni i stoga ih se može previdjeti. Kod većine pacijenata hipomagnezemija se poboljšala nakon primjene dodataka magnezija i prekida primjene inhibitora protonske pumpe.
Kod pacijenata kod kojih se očekuje dugoročno liječenje ili onih koji uzimaju inhibitore protonske pumpe s digoksinom ili lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezemiju (npr. diuretike), zdravstveni radnici moraju razmotriti određivanje nivoa magnezija prije početka, te periodično tokom liječenja inhibitorima protonske pumpe.

Ozbiljna kožna neželjena djelovanja (SCAR) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SSJ), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosna, prijavljene su vrlo rijetko, odnosno rijetko u vezi s liječenjem omeprazolom.

Inhibitori protonske pumpe, a posebno ako se primjenjuju u velikim dozama i tokom dužih razdoblja (>1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka, ručnog zgloba i kičme, pogotovo kod starijih pacijenata ili kod onih s drugim faktorima rizika. Opservacijska ispitivanja upućuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati cjelokupni rizik od prijeloma za 10-40%.
Taj porast u određenim slučajevima može biti posljedica drugih faktora rizika. Pacijente s rizikom od osteoporoze potrebno je liječiti u skladu s važećim kliničkim smjernicama, te im se mora osigurati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)
Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, pacijent treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Omeprazid. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tokom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Oštećenja bubrega
Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) primijećen je kod pacijenata koji uzimaju omeprazol i može se pojaviti u bilo kojem trenutku tokom terapije omeprazolom (vidjeti dio 4.8). Akutni tubulointersticijski nefritis može napredovati do zatajenja bubrega.
Omeprazol treba prekinuti u slučaju sumnje na TIN i odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Interakcije s laboratorijskim testovima
Povećana razina kromogranina A (CgA) može uticati na pretrage neuroendokrinih tumora. Kako bi se izbjegla ova interakcija, liječenje omeprazolom mora se privremeno prekinuti 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se nivo CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Pedijatrijska populacija
Određeni broj djece koja boluju od hroničnih bolesti možda će zahtijevati dugoročno liječenje, iako se to ne preporučuje.

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija, poput infekcija Salmonellom i Campylobacterom i, kod hospitaliziranih pacijenata, moguće također infekcije Clostridium difficile (vidjeti dio 5.1.).

Kao i kod svake dugotrajne terapije, posebno kada liječenje traje duže od 1 godine, pacijentipacijenti moraju biti pod redovnim nadzorom.

Saharoza
OMEPRAZID sadrži saharozu. PacijentiPacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci OMEPRAZIDA na farmakokinetiku drugih aktivnih supstanci

Aktivne supstance sa apsorpcijom ovisnom o pH

Smanjena kiselost u želucu tokom liječenja omeprazolom može povećati ili smanjiti apsorpciju aktivnih supstanci sa apsorpcijom ovisnom o pH želuca.

Nelfinavir, atazanavir

Razina nelfinavira i atazanavira u plazmi smanjuje se u slučaju istodobne primjene s omeprazolom.

Istovremena primjena omeprazola s nelfinavirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom na dan) smanjila je prosječnu izloženost nelfinaviru za približno 40%, a prosječnu izloženost farmakološki aktivnom metabolitu M8 za približno 75-90%. Interakcija može također uključivati inhibiciju CYP2C19.

Ne preporučuje se istovremena primjena omeprazola i atazanavira (vidjeti dio 4.4.). Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom na dan) i atazanavira 300 mg uz ritonavir 100 mg kod zdravih dobrovoljaca dovela je do 75%-tnog smanjenja izloženosti atazanaviru. Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije nadoknadilo uticaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Istovremena primjena omeprazola (20 mg jednom na dan) sa atazanavirom 400 mg uz ritonavir 100 mg kod zdravih dobrovoljaca dovela je do približno 30%-tnog smanjenja izloženosti atazanaviru, u poređenju s atazanavirom 300 mg uz ritonavir 100 mg jednom na dan.

Digoksin

Istodobno liječenje omeprazolom (20 mg na dan) i digoksinom kod zdravih ispitanika povećava bioraspoloživost digoksina za 10%. Toksičnost digoksina je rijetko zabilježena. Međutim, nužan je oprez kada se omeprazol daje u visokim dozama kod starijih pacijenata. Terapijsko praćenje nivo digoksina u krvi tada se mora intenzivirati.

Klopidogrel

Rezultati studije na zdravim ispitanicima pokazali su farmakokinetičku (PK)/farmakodinamičku (PD) interakciju između klopidogrela (300 mg udarna doza/nakon čega slijedi doza održavanja 75 mg dnevno) i omeprazola (80 mg p.o. dnevno) što rezultira smanjenom izloženosti aktivnog metabolita klopidogrela u prosjeku za 46% i smanjenjem maksimalne inhibicije agregacije (ADP inducirani) trombocita u prosjeku za 16%.

U opservacijskim i kliničkim ispitivanjima zabilježeni su kontradiktorni podaci o kliničkim implikacijama ove farmakokinetičke/farmakodinamičke interakcije u smislu velikih kardiovaskularnih događaja. Kao mjera opreza, istodobnu primjenu omeprazola i klopidogrela treba izbjegavati (vidjeti 4.4).

Druge aktivne supstance

Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola je značajno smanjena, te stoga klinička djelotvornost može biti poremećena. Mora se izbjegavati istovremena primjena omeprazola s posakonazolom i erlotinibom.

Aktivne supstance koje se metaboliziraju putem CYP2C19

Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, glavnog enzima koji metabolizira omeprazol. Stoga metabolizam istodobno primijenjenih aktivnih supstanci koje se također metaboliziraju putem CYP2C19 može biti smanjen, a sistemska izloženost ovim tvarima povećana. Primjeri takvih lijekova su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam i fenitoin.

Cilostazol

Omeprazol primijenjen u dozi od 40 mg na zdravim ispitanicima u unakrsnom (engl. *crossover*) ispitivanju, povećao je C_{max} i AUC cilostazola za 18%, odnosno 26%, a jednog od njegovog aktivnog metabolita za 29%, odnosno 69%.

Fenitoin

Tokom prve dvije sedmice nakon početka liječenja omeprazolom preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi, te ako je učinjeno prilagođavanjedoze fenitoina, nakon završetka liječenja omeprazolom nužno je praćenje i daljnje prilagođavanje doze.

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

Nepoznat mehanizam

Sakvinavir

Istovremena primjena omeprazola sa sakvinavirom/ritonavirom dovela je do povećanja koncentracije sakvinavira u plazmi do približno 70%, što su HIV inficirani pacijentipacijenti dobro podnosili.

Takrolimus

Prijavljeno je da istovremena primjena omeprazola i takrolimusa može povećati razinu takrolimusa u serumu. Nužno je pojačano praćenje koncentracije takrolimusa, kao i bubrežne funkcije (klirens kreatinina), te prilagoditi doze takrolimusa, ako je potrebno.

Metotreksat

Pri primjeni metotreksata zajedno sa inhibitorima protonske pumpe kod određenih je pacijenata zabilježen porast njegovih razina. Pri primjeni visokih doza metotreksata potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene omeprazola.

istovremena

Djelovanje drugih aktivnih supstanci na farmakokinetiku omeprazola

Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Budući da se omeprazol metabolizira putem CYP2C19 i CYP3A4 , aktivne supstance za koje se zna da inhibiraju CYP2C19 ili CYP3A4 (kao što su klaritromicin i vorikonazol) mogu dovesti do povećanja nivoa omeprazola u serumu jer smanjuju brzinu metabolizma omeprazola. Istodobno liječenje vorikonazolom dovelo je do više nego dvostrukog povećanja izloženosti omeprazolu.
Budući da su ispitanici dobro podnosili visoke doze omeprazola, prilagođavanje doze omeprazola obično nije potrebna. Međutim, prilagodbu doze mora se razmotriti kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre, kao i u slučaju dugotrajnog liječenja.

Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Aktivne supstance za koje je poznato da induciraju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oboje (kao što je rifampicin i kantarion) mogu dovesti do smanjenja koncentracije omeprazola u serumu zbog povećane brzine metabolizma omeprazola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rezultati tri prospektivna epidemiološka ispitivanja (više od 1000 izloženih trudnoća) pokazali su da nije bilo štetnih učinaka omeprazola na trudnoću niti na zdravlje fetusa/novorođenčeta. Omeprazol se smije upotrebljavati u trudnoći.

Dojenje

Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali vjerojatno nema uticaja na novorođenče u terapijskim dozama.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama s racemičnom smjesom omeprazola primijenjenom oralno nisu pokazala učinke na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije vjerojatno da bi OMEPRAZID uticao na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.
Ipak, mogu se javiti neželjeni efekti kao što su omaglica i smetnje vida (vidjeti dio 4.8). U tim stanjima, ne smije se upravljati vozilima i mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešći neželjeni efekti (1-10% pacijenata) su glavobolja, abdominalna bol, zatvor, proljev, vjetrovi i mučnina/povraćanje.
Prijavljene su ozbiljna kožna neželjena djelovaja (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SSJ), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

(DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) s liječenjem omeprazolom (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Sljedeći neželjeni efekti su zabilježeni ili postoji sumnja na njih u kliničkim ispitivanjima omeprazola, te nakon stavljanja lijeka na tržište. Nijedan nije bio ovisan o dozi. Neželjeni efekti prikazani u daljnjem tekstu klasificirani su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sistema (SOC, engl. *System Organ Class*). Kategorije učestalosti definiraju se na slijedeći način: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), manje često (≥1/1000 do <1/100), rijetko (≥1/10 000 do < 1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem/učestalost	Neželjeni efekat
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Rijetko	leukopenija, trombocitopenija
Vrlo rijetko	agranulocitoza, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	
Rijetko	reakcije preosjetljivosti npr. temperatura, angioedem i anafilaktička reakcija/šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Rijetko	hiponatremija
Nepoznato	hipomagnezemija, teška hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije, hipomagnezemija može također biti povezana s hipokalemijom
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često	nesanica
Rijetko	agitacija, konfuzija, depresija
Vrlo rijetko	agresija, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	
Često	glavobolja
Manje često	omaglica, parestezija, somnolencija
Rijetko	poremećaj okusa
Poremećaji oka	
Rijetko	Zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	vrtoglavica
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja	
Rijetko	bronhospazam
Poremećaji probavnog sistema	
Često	abdominalna bol, konstipacija, proljev, vjetrovi, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobroćudni)
Rijetko	suhoća usta, stomatitis, kandidijaza probavnog sistema
Nepoznato	mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	povišene vrijednosti jetrenih enzima
Rijetko	hepatitis sa žuticom ili bez nje
Vrlo rijetko	zatajenje jetre, encefalopatija kod jetrenih pacijenata sa prethodnom jetrenom bolešću
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	dermatitis, svrbež, osip, urtikarija
Rijetko	alopecija, fotoosjetljivost, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

Vrlo rijetko	Eritema multiforme, Stevens - Johnson sindrom (SSJ), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Nepoznato	subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Manje često	Prijelom kuka, ručnog zgloba i kičme
Rijetko	Artralgija, mialgija
Vrlo rijetko	Slabost mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Rijetko	intersticijski nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Vrlo rijetko	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	opća slabost, periferni edemi
Rijetko	pojačano znojenje

Pedijatrijska populacija
Sigurnost omeprazola kod djece ispitana je na 310 djece dobi od 0 do 16 godina, sa bolestima koje uključuju pojačano izlučivanje želučane kiseline. Postoje ograničeni podaci o dugoročnoj sigurnosti kod 46 djece koja su primala terapiju održavanja omeprazolom u kliničkom ispitivanju za teški erozivni gastritis, u trajanju do 749 dana. Profil nuspojava bio je isti kao kod odraslih i u kratkoročnom i u dugoročnom liječenju. Nema dugoročnih podataka o učinku omeprazola na pubertet i rast.

4.9. Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o učincima predoziranja omeprazolom kod ljudi. U literaturi su opisane doze do 560 mg, a zabilježeni su i povremeni slučajevi pojedinačnih doza do 2400 mg omeprazola (što je 120 puta više od uobičajene preporučene kliničke doze). Pri predoziranju omeprazolom zabilježeni su mučnina, povraćanje, omaglica, bol u trbuhu, proljev i glavobolja, a u pojedinačnim slučajevima i apatija, depresija i smetenost. Simptomi opisani u vezi s predoziranjem omeprazolom su prolazni, te nisu zabilježene nikakve ozbiljne posljedice. Brzina eliminacije je ostala nepromijenjena (kinetika prvog reda) u slučaju povećane doze.
U slučajevima predoziranja liječenje (ako je potrebno) je simptomatsko.

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

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

- 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 Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za poremećaje kiselosti, inhibitori protonske pumpe, ATC kod: A02BC01

Mehanizam djelovanja
Omeprazol, racemična smjesa dva enantiomera, smanjuje sekreciju želučane kiseline putem visokospecifičnog mehanizma djelovanja. Specifični je inhibitor protonske pumpe u parijetalnim

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

ćelijama. Vrlo brzo djeluje i uspostavlja kontrolu putem reverzibilne inhibicije sekrecije želučane kiseline, uz doziranje jednom na dan.
Omeprazol je slaba baza koja se koncentrira i pretvara u aktivni oblik u kiselom okruženju intracelularnih kanalića unutar parijetalnih ćelija, gdje inhibira H+, K+ ATPazu - protonsku pumpu. Ovaj učinak na zadnji korak stvaranja želučane kiseline ovisi o dozi i omogućuje visoko učinkovitu inhibiciju i bazalne i stimulirane sekrecije želučane kiseline, neovisno o podražaju.

Farmakodinamički učinci
Svi uočeni farmakodinamički učinci mogu se objasniti učinkom omeprazola na sekreciju kiseline.

Učinak na sekreciju želučane kiseline
Oralno doziranje omeprazola jednom na dan omogućuje brzu i učinkovitu inhibiciju dnevne i noćne sekrecije želučane kiseline, s postizanjem maksimalnog učinka unutar 4 dana liječenja. S omeprazolom od 20 mg postiže se prosječno smanjenje 24-satne intragastrične kiselosti od najmanje 80%, koje se kod pacijenata s duodenalnim ulkusom dalje održava, uz prosječno smanjenje maksimalnog izlučivanja kiseline nakon stimulacije pentagastrinom za približno 70%, 24 sata nakon doziranja.
Kod pacijenata s duodenalnim ulkusom oralna doza omeprazola od 20 mg održava intragastrični pH ≥ 3 tokom prosječno 17 sati od 24-satnog razdoblja.
Kao posljedica smanjenog izlučivanja kiseline i kiselosti unutar želuca, omeprazol ovisno o dozi smanjuje/normalizira izloženost jednjaka kiselini kod pacijenata s gastroezofagealnom refluksnom bolesti.
Inhibicija sekrecije kiseline povezana je sa površinom ispod krive koncentracija u plazmi/vrijeme (AUC) omeprazola, a ne sa stvarnom koncentracijom u plazmi u određenom vremenu.
Tokom liječenja omeprazolom tahifilaksa nije opažena.

Učinak na H.pylori
Helicobacter pylori je udružen s peptičkim ulkusom, uključujući duodenalni ulkus i želučani ulkus. H.pylori je glavni faktor u razvoju gastritisa. H.pylori zajedno sa želučanom kiselinom glavni je faktor u razvoju peptičkog ulkusa. H.pylori je glavni faktor u razvoju atrofičnog gastritisa, koji je povezan s povećanim rizikom od razvoja raka želuca.
Eradikacija H. pylori omeprazolom i antimikrobnom terapijom pokazuje visok postotak zacjeljivanja i dugotrajnu remisiju peptičkog ulkusa.

Ispitivanja su pokazala da je dvojna terapija manje učinkovita od trojne terapije. Međutim, dvojna terapija se može razmotriti u slučajevima u kojima poznata preosjetljivost sprječava primjenu bilo koje trojne kombinacije.

Ostali učinci povezani s inhibicijom kiseline
Za vrijeme dugotrajne terapije primijećen je povećan broj želučanih glandularnih cista. Te su promjene fiziološka posljedica naglašene inhibicije sekrecije kiseline, benigne su i čini se kako su reverzibilne.

Smanjena želučana kiselost zbog bilo kojeg razloga, uključujući inhibitore protonske pumpe, povećava u želucu broj bakterija koje su normalno prisutne u gastrointestinalnom sistemu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselost može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su Salmonella i Campylobacter te, u hospitaliziranih pacijenata, također moguće Clostridium difficile.

Tokom tretmana antisekretirnim lijekovima dolazi do porasta gastrina u serumu kao odgovor na smanjenu sekreciju kiseline. Također se zbog smanjene želučane kiselosti povećava hromogranin A (CgA). Porast nivoa CgA može interferirati sa testovima za neuroendokrine tumore. Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se nivo CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

Porast broja ECL ćelija vjerovatno povezan sa porastom nivoa gastrina u serumu, uočen je kod nekih pacijenata (odraslih i djece) tokom dugotrajne primjene omeprazola. Smatra se da ovaj nalaz nije klinički značajan.

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

Pedijatrijska populacija
U nekontroliranom ispitivanju kod djece (dobi 1-16 godina) sa teškim refluksnim ezofagitisom, omeprazol u dozi 0,7 – 1,4 mg/kg poboljšao je stanje ezofagitisa u 90% slučajeva i značajno smanjio simptome refluksa.

U jednostruko slijepom ispitivanju, djeca u dobi 0-24 mjeseca sa klinički dijagnosticiranom gastroezofagealnom refluksnom bolešću bila su liječena sa 0,5, 1,0 ili 1,5 mg/kg omeprazola. Učestalost epizoda povraćanja/regurgitacije smanjila se za 50% nakon 8 sedmica liječenja, neovisno o dozi.

Eradikacija H. pylori kod djece

Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje (ispitivanje Héliot) pokazala je da je omeprazol u kombinaciji s dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin) siguran i učinkovit u liječenju Helicobacter pylori infekcije kod djece s gastritisom u dobi od 4 godine i više: postotak eradikacije H. pylori: 74,2% (23/31 pacijenata) kod pacijenata liječenih kombinacijom omeprazol + amoksicilin + klaritromicin, nasuprot 9,4% (3/32 pacijenata) kod pacijenata liječenih samo amoksicilinom i klaritromicinom. Međutim, nije bilo dokaza o kliničkom poboljšanju dispeptičkih simptoma. Ovo ispitivanje ne pruža informacije o liječenju djece mlađe od 4 godine.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Omeprazol i omeprazol magnezij su nestabilni u kiselom mediju, te se stoga primjenjuju oralno u obliku gastrorezistentnih granula u kapsulama ili tabletama. Apsorpcija omeprazola je brza, sa postizanjem maksimalne koncentracije u plazmi približno 1-2 sata nakon primjene. Apsorpcija omeprazola se događa u tankom crijevu i obično se završi unutar 3-6 sati. Istodobno uzimanje hrane nema uticaja na bioraspoloživost. Sistemska raspoloživost (bioraspoloživost) omeprazola iz jedne oralne doze iznosi približno 40%. Nakon ponovljene primjene jednom na dan,bioraspoloživost se povećava na 60%.

Distribucija
Prividni volumen distribucije kod zdravih pojedinaca iznosi približno 0,3 l/kg tjelesne težine. Postotak vezanja omeprazola na proteine plazme iznosi 97%.

Biotransformacija
Omeprazol se u potpunosti metabolizira putem sistema citohroma P450 (CYP). Glavni dio metabolizma je ovisan o polimorfno izraženom CYP2C19, odgovornom za stvaranje hidroksiomeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Ostali dio je ovisan o drugoj specifičnoj izoformi, CYP3A4, odgovornoj za stvaranje omeprazol sulfona. Kao posljedica visokog afiniteta omeprazola prema CYP2C19, postoji mogućnost za kompetitivnu inhibiciju i metaboličke interakcije s drugim supstratima za CYP2C19. Međutim, zbog malog afiniteta prema CYP3A4, omeprazol nema potencijala za inhibiciju metabolizma drugih supstrata za CYP3A4. Također, omeprazol nema inhibicijski učinak na glavne CYP enzime.
Približno 3% bijele populacije i 15-20% azijske populacije ima manjak funkcionalnog CYP2C19 enzima, te se zovu slabi metabolizatori. Kod takvih osoba metabolizam omeprazola se vjerojatno većinom katalizira putem CYP3A4. Nakon ponovljene primjene 20 mg omeprazola jednom na dan, prosječna AUC bila je 5 do 10 puta viša kod slabih metabolizatora nego kod osoba koje imaju funkcionalan CYP2C19 enzim (brzi metabolizatori). Maksimalne koncentracije u plazmi su bile također više, 3 do 5 puta. Ovi podaci nemaju uticaja na doziranje omeprazola.

Eliminacija
Poluvrijeme eliminacije omeprazola u plazmi je obično kraće od jednog sata nakon jednokratnog, kao i ponavljanog oralnog doziranja jednom na dan. Omeprazol se u potpunosti izlučuje iz plazme između doza i nema sklonost nakupljanju tokom primjene jednom na dan. Gotovo 80% oralne doze omeprazola izlučuje se u obliku metabolita u urinu, a ostatak stolicom, što većinom potiče od sekrecije putem žuči.

Linearnost/nelinearnost
Nakon ponovljene primjene AUC omeprazola se povećava. Ovo povećanje je ovisno o dozi i dovodi do nelinearnog odnosa doza - AUC nakon ponovljene primjene. Ova ovisnost o vremenu i dozi

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

nastaje zbog smanjenja metabolizma prvog prolaska i sistemskog klirensa, što je vjerojatno uzrokovano inhibicijom CYP2C19 enzima omeprazolom i/ili njegovim metabolitima (npr. sulfonom). Niti jedan metabolit nema uticaja na sekreciju želučane kiseline.

Posebne skupine

Oštećenje jetrene funkcije

Metabolizam omeprazola smanjen je kod pacijenata s jetrenom disfunkcijom, što dovodi do povećanja AUC. Omeprazol ne pokazuje sklonost nakupljanju kod uzimanja jednom na dan.

Oštećenje bubrežne funkcije

Farmakokinetika omeprazola, uključujući sistemsku bioraspoloživost i brzinu izlučivanja, nepromijenjena je kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom.

Stariji pacijenti

Brzina metabolizma omeprazola donekle je smanjena kod starijih osoba (u dobi od 75 - 79 godina)

Pedijatrijski pacijenti

Tokom liječenja preporučenim dozama kod djece u dobi nakon 1. godine života postignute su slične koncentracije u plazmi kao i kod odraslih. Kod djece mlađe od 6 mjeseci, klirens omeprazola je nizak zbog malog kapaciteta za metaboliziranje omeprazola.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Hiperplazija želučanih ECL-ćelija i karcinoidi primijećeni su u dugotrajnim ispitivanjima na štakorima liječenim omeprazolom. Ove promjene su rezultat produžene hipergastrinemije, sekundarno nastale zbog inhibicije želučane kiseline.

Slični su nalazi zabilježeni nakon liječenja antagonistima H2-receptora, inhibitorima protonske pumpe i nakon parcijalne fundektomije. Stoga ove promjene nisu rezultat direktnog efekta bilo koje pojedinačne aktivne supstance.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Ekscipijenti

*Neutralne mikropelete
Natrijum škrobni glikolat (Explotab)
Natrijum lauril sulfat
Povidon (PVP K - 30)
Hipromeloza ftalat (HP 50)
Saharoza (šećer)
Hidroksipropil metil celuloza 603 (Pharmacoat 603)
Manitol
Diacetilirani monogliceridi (Myvacet)
Talk
**Tvrde želatinske kapsule veličine 2

*Neutralne mikropelete sastoje se od saharoze i kukuruznog škroba

** Zelena neprozirna/žuta neprozirna tvrda želatinska kapsula sadrži titanijum dioksid E171, crveni željezo oksid E172, kinolin žuto E104, indigotin E132.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakovanju, zaštićen od direktne svjetlosti i vlage.

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja lijeka

U kartonskoj kutiji se nalaze dva Al-Al blistera sa po 7 gastrorezistentnih kapsula.

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

Nema dostupnih informacija o sporednim efektima ovog proizvoda na okoliš.
Pri odlaganju neiskorištenog lijeka potrebno je slijediti lokalna pravila i procedure.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299
81100 Düzce Türkiye

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
NOBEL LIJEK d.o.o Sarajevo
Hasiba Brankovića 9,
71 000 Sarajevo, BiH

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

Omeprazid, gastrorezistentna kapsula, tvrda, 14 x 20 mg: 04-07.3-2-6928/23 od 29.07.2024.

Datum revizije:
29.07.2024.godine

Odobreno
ALMBIH
29.7.2024.