

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ortanol 20 mg želučanootporne tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 želučanootporna kapsula, tvrda, sadrži 20 mg omeprazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 želučanootporna kapsula, tvrda, sadrži 39,88 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Tvrda želatinska kapsula s bijelom kapičom i bijelim tijelom, duljine 14,0 – 14,8 mm. Sadržaj kapsule čine pelete gotovo bijele do svijetlosmeđe boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ortanol kapsule indicirane su za:

##### Odrasli

- liječenje duodenalnog ulkusa
- prevencija relapsa duodenalnog ulkusa
- liječenje ulkusa želuca
- prevencija relapsa ulkusa želuca
- liječenje peptičke ulkusne bolesti uzrokovane bakterijom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), u kombinaciji s antibioticima predviđenim za eradikaciju *H. pylori*
- liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID)
- prevencija želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) u rizičnih bolesnika
- liječenje refluksnog ezofagitisa
- dugotrajno liječenje bolesnika sa zaliječenim refluksnim ezofagitisom
- liječenje simptoma gastroezofagealne refluksne bolesti
- liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma.

##### Pedijatrijska primjena

Djeca starija od 1 godine i tjelesne mase  $\geq 10$  kg:

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

Djeca starija od 4 godine i adolescenti:

- u kombinaciji s antibioticima, liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog bakterijom *H. pylori*.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Odrasli

#### ***Liječenje duodenalnog ulkusa***

Preporučena doza u bolesnika s aktivnim duodenalnim ulkusom je 20 mg omeprazola jedanput na dan.

U većine bolesnika ulkus zacjeljuje unutar dva tjedna. U bolesnika u kojih nije postignuto potpuno zacjeljenje tijekom prva dva tjedna liječenja, ulkus obično zacjeljuje u iduća dva tjedna liječenja. U bolesnika sa slabim terapijskim odgovorom, preporučena doza je 40 mg omeprazola jedanput na dan, a zacjeljenje se obično postiže unutar četiri tjedna.

#### ***Prevenција relapsa duodenalnog ulkusa***

Za prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa koji nije izazvan bakterijom *H. pylori* ili kada eradikacija nije moguća, preporučena doza je 20 mg jedanput na dan. Nekim bolesnicima može biti dovoljna i doza od 10 mg. U slučaju neuspješnog liječenja, doza se može povećati na 40 mg.

#### ***Liječenje želučanog ulkusa***

Preporučena doza je 20 mg jedanput na dan. U većine bolesnika ulkus zacjeljuje unutar četiri tjedna. U bolesnika u kojih nije postignuto potpuno zacjeljenje tijekom prva četiri tjedna liječenja, ulkus obično zacjeljuje u iduća četiri tjedna liječenja. U bolesnika sa slabim terapijskim odgovorom, preporučena doza omeprazola iznosi 40 mg jedanput na dan, a zacjeljenje se obično postiže unutar osam tjedana.

#### ***Prevenција relapsa želučanog ulkusa***

Za prevenciju relapsa želučanog ulkusa u bolesnika sa slabim terapijskim odgovorom, preporučena doza omeprazola je 20 mg jedanput na dan. Po potrebi, doza se može povećati na 40 mg, jedanput na dan.

#### ***Eradikacija H. pylori kod peptičke ulkusne bolesti***

Pri odabiru antibiotika za eradikaciju *H. pylori* treba razmotriti bolesnikovu individualnu osjetljivost na antibiotike, a liječenje treba provoditi sukladno nacionalnim, regionalnim i lokalnim podacima o bakterijskoj rezistenciji, te važećim terapijskim smjernicama.

- omeprazol 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksisilin 1000 mg, sve po dva puta na dan tijekom jednog tjedna ili
- omeprazol 20 mg + klaritromicin 250 mg (alternativno 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), sve po dva puta na dan tijekom jednog tjedna ili
- omeprazol 40 mg jedanput na dan + amoksisilin 500 mg i metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), oba po tri puta na dan tijekom jednog tjedna

Ako je nakon završenog liječenja, bolesnik i dalje pozitivan na *H. pylori*, liječenje se može ponoviti.

#### ***Liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID)***

Za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom NSAID, preporučena doza omeprazola je 20 mg jedanput na dan. U većine bolesnika ulkus zacjeljuje unutar četiri tjedna. U bolesnika u kojih nije postignuto potpuno zacjeljenje tijekom prva četiri tjedna liječenja, ulkus obično zacjeljuje u iduća četiri tjedna liječenja.

#### ***Prevenција želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) u rizičnih bolesnika***

Za prevenciju želučanog ili duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom NSAID u rizičnih bolesnika (bolesnici stariji od 60 godina, želučani ulkus ili duodenalni ulkus u anamnezi, prijašnje krvarenje u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava), preporučena doza je 20 mg omeprazola jedanput na dan.

#### ***Liječenje refleksnog ezofagitisa***

Preporučena doza je 20 mg omeprazola jedanput na dan. U većine bolesnika zalječenje se postiže unutar četiri tjedna. U bolesnika u kojih nije postignuto potpuno zalječenje tijekom prvih četiri tjedna liječenja, ono se obično postiže u iduća četiri tjedna liječenja.

U bolesnika s teškim ezofagitisom preporučena doza je 40 mg omeprazola jedanput na dan, a zalječenje se obično postiže unutar osam tjedana.

#### ***Dugotrajno liječenje bolesnika sa zaliječenim refleksnim ezofagitisom***

Za dugotrajno liječenje bolesnika sa zaliječenim refleksnim ezofagitisom, preporučena doza je 10 mg omeprazola jedanput na dan. Po potrebi, se doza može povećati na 20 – 40 mg, jedanput na dan.

#### ***Liječenje simptoma gastroezofagealne refleksne bolesti***

Preporučena doza je 20 mg omeprazola dnevno. Budući da neki bolesnici mogu osjetiti poboljšanje već pri dozi od 10 mg na dan, treba razmotriti individualno prilagođavanje doze.

Ako nije postignuta kontrola simptoma nakon četiri tjedna liječenja dozom od 20 mg na dan, preporučuje se provesti daljnje pretrage.

#### ***Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma***

U bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom dozu treba individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti sve dok je klinički indicirano. Preporučena početna doza je 60 mg omeprazola dnevno. Svi bolesnici s teškim oblikom bolesti i nedostatnim odgovorom na druga liječenja, uspješno su kontrolirani, a u više od 90 % bolesnika potpuna kontrola nad simptomima održavala se dozom od 20 do 120 mg omeprazola dnevno. Kod preporučenih dnevnih doza viših od 80 mg omeprazola, doza se mora podijeliti i primijeniti dvaput na dan.

### **Primjena u djece**

#### **Djeca starija od 1 godine i tjelesne mase $\geq$ 10 kg**

##### ***Liječenje refleksnog ezofagitisa***

##### ***Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline u gastroezofagealnoj refleksnoj bolesti***

#### **Preporuke za primjenu lijeka**

<b>dob</b>	<b>tjelesna masa</b>	<b>primjena</b>
$\geq$ 1 godina	10 – 20 kg	10 mg jedanput na dan. Po potrebi, doza se može povećati na 20 mg jedanput na dan.
$\geq$ 2 godina	>20 kg	20 mg jedanput na dan. Po potrebi, doza se može povećati na 40 mg jedanput na dan.

***Refluksni ezofagitis:*** Trajanje liječenja 4 – 8 tjedana.

#### ***Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline u gastroezofagealnoj refleksnoj bolesti:***

Trajanje liječenja je 2 – 4 tjedna. Ukoliko se kontrola simptoma ne postigne nakon 2 – 4 tjedna, preporučuje se provesti dodatne pretrage.

#### **Djeca starija od 4 godine i adolescenti**

##### ***Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog bakterijom *H. pylori****

Prilikom odabira odgovarajuće kombinirane terapije, treba uzeti u obzir službene nacionalne, regionalne i lokalne smjernice glede bakterijske rezistencije, trajanja liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana) i primjerene uporabe antibakterijskih lijekova. Liječenje treba provoditi pod nadzorom specijalista.

#### Preporuke za primjenu lijeka je sljedeća:

tjelesna masa	primjena
15 – 30 kg	Kombinirana terapija s dva antibiotika: omeprazol 10 mg, amoksisilin 25 mg/kg tjelesne mase, klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase, sve primijenjeno zajedno, dva puta na dan, tijekom jednog tjedna.
31 – 40 kg	Kombinirana terapija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksisilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase, sve primijenjeno dva puta na dan, tijekom jednog tjedna.
>40 kg	Kombinirana terapija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksisilin 1 g i klaritromicin 500 mg, sve primijenjeno dva puta na dan, tijekom jednog tjedna.

#### Posebne skupine bolesnika

##### ***Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega***

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

##### ***Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre***

Bolesnicima s oštećenom funkcijom jetre može biti dovoljna doza od 10 do 20 mg na dan (vidjeti dio 5.2).

##### ***Starije osobe (više od 65 godina)***

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2.).

#### Način primjene

Preporučuje se Ortanol kapsule uzeti ujutro, progutati ih cijele s pola čaše vode. Kapsule se ne smiju žvakati ili drobiti.

##### ***Bolesnici koji imaju problema s gutanjem i djeca koja mogu popiti ili progutati samo polutekuću hranu***

Bolesnici mogu otvoriti kapsulu i sadržaj progutati s pola čaše vode ili pomiješati s malo kisele tekućine, npr. voćnim sokom, sokom od jabuke ili negaziranom vodom. Bolesnika treba upozoriti da dobivenu disperziju odmah popije (ili unutar 30 minuta) i da je prije uporabe obavezno promiješa te ispere s pola čaše vode.

Druga mogućnost je da bolesnici otvore kapsulu, a sadržaj istresu u usta i zatim progutaju uz pola čaše vode. Pelete sa želučanootpornom ovojnicom ne smiju se žvakati.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na omeprazol, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučaju pojave bilo kakvog upozoravajućeg simptoma (npr. smanjenje tjelesne mase bez poznatog uzroka, ponavljano povraćanje, disfagija, hematemeza ili melena) te postojanje ili sumnja na postojanje čira na želucu, potrebno je isključiti malignitet, jer liječenje može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena atazanavira i inhibitora protonske pumpe neophodna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. titar virusa) uz povećanje doze atazanavira do 400 mg uz 100 mg ritonavira; doza od 20 mg omeprazola ne smije se prekoračiti.

Omeprazol, kao i svi lijekovi koji smanjuju kiselost, može zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin). To treba imati u vidu kod dugotrajnog liječenja bolesnika sa smanjenim zalihama ili rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B12.

Omeprazol je CYP2C19 inhibitor. Na početku ili na kraju terapije omeprazolom, neophodno je razmotriti mogućnost interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Opažena je interakcija između klopidogrela i omeprazola (vidjeti dio 4.5). Klinički značaj te interakcije nije jasan. Iz predostrožnosti, istovremenu primjenu omeprazola i klopidogrela treba izbjegavati.

Teška hipomagnezijemija zabilježena je u bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe, kao što je omeprazol, i to najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva i godinu dana. Mogu se javiti ozbiljni simptomi hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularne aritmije, koji na početku mogu biti prikriveni i stoga ih se može predvidjeti. U većine bolesnika u kojih se jave ti simptomi, hipomagnezijemija se poboljšava nakon primjene nadomjestaka magnezija i prekida primjene inhibitora protonske pumpe.

U bolesnika u kojih se očekuje dugoročno liječenje ili onih koji uzimaju inhibitore protonske pumpe s digoksinom ili lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), zdravstveni djelatnici moraju razmotriti određivanje razine magnezija prije početka, te periodički tijekom liječenja inhibitorima protonske pumpe.

Inhibitori protonske pumpe, a posebno ako se primjenjuju u velikim dozama i tijekom duljih razdoblja (>1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka, ručnog zgloba i kralježnice, pogotovo u starijih bolesnika ili u 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. Bolesnike s rizikom od osteoporoze potrebno je liječiti u skladu s važećim kliničkim smjernicama te im se mora osigurati primjeren unos vitamina D i kalcija.

U neke djece s kroničnim bolestima može biti potrebno dugotrajno liječenje, iako se to ne preporučuje.

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su infekcije uzrokovane *Salmonellom* i *Campylobacter*-om (vidjeti dio 5.1).

Kao i kod svih dugotrajnih liječenja, naročito kada su dulja od 1 godine, bolesnici moraju biti pod redovitim nadzorom.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika koji su uzimali omeprazol uočena je pojava akutnog tubulointersticijskog nefritisa (TIN) koji se može pojaviti bilo kada tijekom 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.

#### Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibitori protonске pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Ortanol. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonске pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonске pumpe.

#### Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lijekom Ortanol potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonске pumpe.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### *Ostale informacije vezane uz pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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

#### ***Učinak omeprazola na farmakokinetiku drugih djelatnih tvari***

##### *Djelatne tvari s apsorpcijom ovisnom o pH*

Smanjena intragastrična kiselost tijekom liječenja omeprazolom može povećati ili smanjiti apsorpciju djelatnih tvari čija je apsorpcija ovisna o želučanom pH.

##### *Nelfinavir, atazanavir*

Razine nelfinavira i atazanavira u plazmi, smanjene su kod istodobne primjene omeprazola.

Kontraindicirana je istodobna primjena omeprazola i nelfinavira (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena omeprazola (40 mg jedanput na dan) smanjuje srednju izloženost nelfinaviru za približno 40 % i srednju izloženost farmakološki aktivnom metabolitu M8 za približno 75 – 90 %. Interakcija, također, može uključiti inhibiciju CYP2C19.

Ne preporučuje se istodobna primjena omeprazola i atazanavira (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena omeprazola (40 mg jedanput na dan) i 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem za 75 % izloženosti atazanaviru. Povećanje doze atazanavira do 400 mg nije kompenziralo učinak omeprazola na izloženost atazanaviru. Istodobna primjena omeprazola (20 mg jedanput na dan) i 400 mg atazanavira/100 mg ritonavira u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem za približno 30 % izloženosti atazanaviru, u usporedbi s 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira, jedanput na dan.

##### *Digoksin*

Istodobno liječenje omeprazolom (20 mg na dan) i digoksinom u zdravih osoba povećalo je biološku raspoloživost digoksina za 10 %. Rijetko je prijavljena toksičnost digoksina. Ipak, treba biti oprezan kada se omeprazol u visokim dozama primjenjuje u starijih bolesnika. U tom slučaju, treba pojačati terapijsko praćenje razine digoksina.

##### *Klopidogrel*

Rezultati studije u zdravih dobrovoljaca pokazali su farmakokinetičku (PK)/ farmakodinamičku (PD) interakciju između klopidogrela (udarna doza 300 mg, a zatim 75 mg/dan) i omeprazola (80 mg na dan, oralno), koja je rezultirala smanjenjem izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosječno 46 % i smanjenjem maksimalne inhibicije (uključujući ADP) agregacije krvnih pločica za prosječno 16%.

Nekonzistentni podaci na kliničke implikacije ove PK/PD interakcije u smislu velikih kardiovaskularnih događaja prijavljeni su iz opservacijskih i kliničkih ispitivanja. Radi predostrožnosti, istodobnu primjenu klopidogrela i omeprazola treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

#### *Druge djelatne tvari*

Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola značajno je smanjena, što može smanjiti klinički učinak. Istodobnu primjenu posakonazola i erlotiniba treba izbjegavati.

#### ***Djelatne tvari koje se metaboliziraju pomoću CYP2C19***

Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, najvažnijeg enzima metabolizma omeprazola. Zato, metabolizam istodobno primijenjenih djelatnih tvari koje se također metaboliziraju pomoću enzima CYP2C19, može biti smanjen, a sustavna izloženost ovim tvarima povećana. Primjer takvih tvari su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam i fenitoin.

#### *Cilostazol*

U križnom (*crossover*) ispitivanju, omeprazol u dozi od 40 mg primjenjen u zdravih osoba, povećao je  $C_{max}$  i AUC cilostazola za 18 %, odnosno 26 % te za 29 %, odnosno 69 % jedan od njegovih aktivnih metabolita.

#### *Fenitoin*

Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tijekom prva dva tjedna od početka liječenja omeprazolom, te ako su prilagođene doze fenitoina, praćenje i dalje podešavanje doza treba biti na kraju liječenja omeprazolom.

#### ***Nepoznati mehanizam***

##### *Sakvinavir*

Istodobna primjena omeprazola i sakvinavira/ ritonavira rezultirala je povećanjem razina sakvinavira u plazmi do približno 70 %, što je bilo povezano s dobrom podnošljivošću u bolesnika oboljelih od HIV-a.

##### *Takrolimus*

Kod istodobne primjene omeprazola, zabilježeno je povećanje razine takrolimusa u serumu. Koncentracije takrolimusa, kao i funkciju bubrega (klirens kreatinina), treba pojačano pratiti i, po potrebi, prilagoditi dozu takrolimusa.

##### *Metotreksat*

Kad se metotreksat daje zajedno s inhibitorima protonske pumpe, u nekih bolesnika prijavljen je porast njegovih razina. Pri primjeni visokih doza metotreksata, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene omeprazola.

#### ***Učink drugih djelatnih tvari na farmakokinetiku omeprazola***

##### *Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4*

Budući da se omeprazol metabolizira pomoću enzima CYP2C19 i CYP3A4, djelatne tvari za koje se zna da inhibiraju CYP2C19 i CYP3A4 (kao što su klaritromicin i vorikonazol) mogu dovesti do povećanja razina omeprazola u serumu, uspoređujući metabolizam omeprazola. Istodobno liječenje vorikonazolom, rezultiralo je više nego dvostrukoj izloženosti omeprazolu. U visokim dozama, omeprazol je bio dobro podnošljiv te podešavanje doze, obično, nije bilo potrebno. Ipak, prilagođavanje doze treba razmotriti u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te ako je indicirano dugotrajno liječenje.

##### *Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4*

Djelatne tvari za koje se zna da induciraju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oba enzima (kao što su rifampicin i gospina trava (*Hypericum perforatum*)) mogu dovesti do smanjenja razina omeprazola u serumu, ubrzavajući metabolizam omeprazola.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Rezultati triju prospektivnih epidemioloških ispitivanja (više od 1000 izloženih trudnoća) pokazala su da nije bilo štetnih učinaka omeprazola na trudnoću ili na zdravlje fetusa/ novorođenčeta. Omeprazol se može primjenjivati u trudnoći.

### Dojenje

Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali u terapijskim dozama malo je vjerojatno da bi utjecao na dojenče.

### Plodnost

Istraživanja na životinjama s racemat smjesom omeprazola, primijenjenom oralno, nisu pokazala učinke na plodnost.

## 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Malo je vjerojatno da bi primjena Ortanola utjecala na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Mogu se pojaviti nuspojave kao što su omaglica i smetnje vida (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi na strojevima.

## 4.8. Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (1 – 10 % bolesnika) su glavobolja, abdominalna bol, zatvor, proljev, flatulencija i mučnina/povraćanje.

### Tablični prikaz nuspojava

Slijedeće nuspojave identificirane su ili se na njih posumnjalo u programu kliničkih ispitivanja za omeprazol i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Nije utvrđeno da su povezane s dozom. Nuspojave su razvrstane prema učestalosti i sistemskim organskim sustavima.

Kategorije učestalosti nuspojava: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav/ učestalost	Nuspojava
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Rijetko:	Leukopenija, trombocitopenija
Vrlo rijetko:	Agranulocitoza, pancitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko:	Reakcije preosjetljivosti npr. vrućica, angioedem i anafilaktičke reakcije/ šok
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Rijetko:	Hiponatrijemija
Nepoznato:	Hipomagnezijemija (vidjeti dio 4.4). Teška hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcijemije. Hipomagnezijemija također može biti povezana s hipokalijemijom.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Manje često:	Insomnija
Rijetko:	Agitacija, zbunjenost, depresija
Vrlo rijetko:	Agresija, halucinacije
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	

Često:	Glavobolja
Manje često:	Omaglica, parestezije, somnolencija
Rijetko:	Poremećaj okusa
<b>Poremećaji oka</b>	
Rijetko:	Nejasan vid
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često:	Vrtoglavica
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Rijetko:	Bronhospazam
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često:	Abdominalna bol, zatvor, proljev, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)
Rijetko:	Suha usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
Vrlo rijetko:	Dispepsija
Nepoznato:	Mikroskopski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Manje često:	Povećanje jetrenih enzima
Rijetko:	Hepatitis sa žuticom ili bez nje
Vrlo rijetko:	Zatajenje jetre, encefalopatija u bolesnika s postojećom bolešću jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često:	Dermatitis, svrbež, osip, urtikarija
Rijetko:	Alopecija, fotosenzitivnost
Vrlo rijetko:	Eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Nepoznato:	Subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.)
<b>Poremećaji mišićno-skeletnog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često:	Prijelom kuka, ručnog zgloba i kralježnice (vidjeti dio 4.4.)
Rijetko:	Artralgiya, mijalgija
Vrlo rijetko:	Slabost mišića
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Rijetko:	Tubulointersticijski nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojke</b>	
Vrlo rijetko:	Ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često:	Malaksalost, periferni edem
Rijetko:	Pojačano znojenje.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost omeprazola ocjenjivana je kod ukupno 310 djece u dobi od 0 do 16 godina, s bolestima povezanim s kiselinom. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti dugotrajne primjene u 46 djece koja su primala terapiju održavanja omeprazolom tijekom kliničkog ispitivanja, s teškim erozivnim ezofagitisom, u trajanju do 749 dana. Profil štetnih učinaka bio je uglavnom isti kao u odraslih u kratkom i u dugotrajnom liječenju. Nema dugoročnih podataka vezanih uz učinke terapije omeprazolom na pubertet i rast.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9. Predoziranje

Dostupni podaci o učincima predoziranja omeprazolom u ljudi su ograničeni. U literaturi, opisane su doze do 560 mg, a primljene su sporadične prijave o pojedinačnim oralnim dozama koje su iznosile do 2400 mg omeprazola (120 puta veće od uobičajene preporučene kliničke doze). Mučnina, povraćanje, omaglica, abdominalna bol, proljev i glavobolja prijavljene su kod predoziranja omeprazolom. Osim toga, u pojedinim slučajevima opisane su apatija, depresija i smetenost.

Opisani simptomi bili su prolazni, a nije prijavljen ozbiljni ishod predoziranja omeprazolom. Brzina eliminacije kod povećanih doza bila je nepromijenjena (kinetika prvog reda). Liječenje je, po potrebi, bilo simptomatsko.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

**Farmakoterapijska skupina:** Lijekovi za poremećaje kiselosti, Inhibitori protonske pumpe  
ATK – oznaka: A02BC01

##### Mehanizam djelovanja

Omeprazol, racemična smjesa dvaju enantiomera, smanjuje lučenje želučane kiseline visoko ciljanim mehanizmom djelovanja. Omeprazol je specifičan inhibitor protonske pumpe u parijetalnim stanicama. Djeluje brzo, a pri doziranju jedanput na dan, simptome suzbija reverzibilnom inhibicijom lučenja želučane kiseline.

Omeprazol je slaba baza koja se u izrazito kiselom okruženju sekretornih kanalića parijetalnih stanica koncentrira i pretvara u aktivni oblik, gdje blokira enzim  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP-azu, tj. protonsku pumpu. Učinak omeprazola na završnu fazu stvaranja želučane kiseline ovisan je o dozi te vrlo učinkovito koči i bazalno i stimulirano lučenje kiseline, bez obzira na podražaj.

##### Farmakodinamički učinci

Svi farmakodinamički učinci omeprazola mogu se objasniti njegovim djelovanjem na lučenje kiseline.

##### *Učinak na lučenje želučane kiseline*

Pri oralnoj primjeni, jedanput na dan, omeprazol brzo i učinkovito inhibira dnevno i noćno lučenje želučane kiseline, a maksimalno djelovanje postiže unutar četiri dana liječenja. Omeprazol u dozi od 20 mg, prosječno snižava za najmanje 80 % 24-satnu kiselost u lumenu želuca, koja se održava u bolesnika s duodenalnim ulkusom, te 24 sata nakon primjene prosječno snižava vršno lučenje želučane kiseline stimulirano pentagastrinom za oko 70 %.

Oralna primjena 20 mg omeprazola održava želučani  $pH \geq 3$  u prosjeku 17 sati, tijekom razdoblja od 24 sata u bolesnika s duodenalnim ulkusom.

Kao posljedica smanjenog lučenja kiseline i kiselosti želuca, omeprazol ovisno o dozi smanjuje/normalizira izloženost jednjaka kiselosti u bolesnika s gastroezofagusnom refluksnom bolešću. Inhibicija lučenja kiseline ovisna je o veličini površine ispod krivulje koncentracije (AUC) omeprazola, a ne o stvarnoj koncentraciji u plazmi.

Tijekom liječenja omeprazolom nije primijećena tahifilaksija.

#### *Učinak na H. pylori*

Bakterija *H. pylori* povezana je s nastankom peptičke ulkusne bolesti, uključujući duodenalni ulkus i želučani ulkus. *H. pylori* je glavni čimbenik u razvoju gastritisa. Uz pojačano lučenje želučane kiseline, *H. pylori* je glavni čimbenik u nastanku peptičke ulkusne bolesti. *H. pylori* je glavni čimbenik u razvoju atrofičnog gastritisa koji je povezan s povećanim rizikom pojave karcinoma želuca.

Eradikacijom *H. pylori* omeprazolom u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima, postiže se visok postotak zacjeljenja i dugotrajne remisije peptičkih ulkusa.

Ispitivanja su pokazala da je dvojna terapija manje učinkovita od trojne terapije. Dvojnu terapiju treba razmotriti u slučaju kada poznata preosjetljivost sprječava primjenu trojne kombinacije.

#### *Ostali učinci inhibicije lučenja kiseline*

Kod dugotrajnog liječenja, zapažena je nešto povećana učestalost žljezdanih cisti na želucu. Te su promjene fiziološka posljedica snažne inhibicije lučenja kiseline, dobroćudne su naravi i izgleda da su reverzibilne.

U uvjetima smanjene kiselosti želuca zbog različitih uzroka, uključujući primjenu inhibitora protonske pumpe, raste broj bakterija koje su normalno prisutne u probavnom sustavu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselost može dovesti do neznatnog povećanja rizika razvoja gastrointestinalnih infekcija, npr. infekcija prouzrokovanih *Salmonellom* i *Campylobacterom*.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti. Ako se razine CgA i gastrina nisu normalizirale nakon 5 dana, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prestanka liječenja omeprazolom.

Tijekom dugotrajnog liječenja nekih bolesnika (djece i odraslih) s omeprazolom, zabilježeno je povećanje broja ECL stanica koje može biti povezano s povišenim razinama serumskog gastrina. Smatra se da dobiveni nalazi nemaju klinički značaj.

#### Pedijatrijska populacija

U nekontroliranom ispitivanju kojim su obuhvaćena djeca u dobi od 1 do 16 godina s teškim refleksnim ezofagitisom, omeprazol u dozama od 0,7 do 1,4 mg/kg poboljšao je ezofagitis u 90 % ispitanika i značajno ublažio simptome refluksa. U jednostruko slijepom ispitivanju, djeca u dobi od 0 do 24 mjeseca s kliničkom dijagnozom gastroezofagusne refluksne bolesti (GERB) liječena su omeprazolom u dozi od 0,5, 1,0 ili 1,5 mg/kg. Učestalost povraćanja/ epizoda regurgitacije smanjena je za 50 % nakon 8 tjedana liječenja bez obzira na veličinu doze.

#### *Eradikacija Helicobacter pylori u djece*

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (ispitivanje Hélot), kombinacija omeprazola i dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin) pokazala se sigurnom i učinkovitom terapijom u liječenju infekcije prouzrokovane bakterijom *H. pylori* u djece starije od 4 godine s dijagnozom gastritisa. Postotak eradikacije *H. pylori*: 74,2 % (23/31 bolesnika) uz primjenu omeprazola, amoksicilina i klaritromicina, odnosno 9,4 % (3/32 bolesnika) uz primjenu samo amoksicilina i klaritromicina. Međutim, nisu zapažena nikakva klinička poboljšanja simptoma dispepsije. Opisano kliničko ispitivanje ne donosi podatke o djeci mlađoj od 4 godine.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Omeprazol i omeprazolmagnezij su nestabilni u kiseloj sredini, stoga se primjenjuju oralno u obliku želučanootpornih granula u kapsulama ili u obliku tableta. Apsorpcija omeprazola je brza, a vršne koncentracije u plazmi postižu se približno 1 – 2 sata nakon primjene. Apsorpcija se odvija u tankom crijevu i obično je potpuna unutar 3 – 6 sati. Istodobno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost. Sustavna dostupnost (bioraspoloživost) nakon pojedinačne doze omeprazola iznosi približno 40 %. Nakon ponovljene primjene, jedanput na dan, bioraspoloživost omeprazola povećava se na oko 60 %.

### Distribucija

Prividan volumen distribucije omeprazola u zdravih osoba iznosi približno 0,3 l/kg tjelesne mase. Za bjelančevine plazme veže se približno 97 % omeprazola.

### Biotransformacija

Omeprazol se u potpunosti metabolizira posredstvom citokromnog sustava P450 (CYP). Metabolizam omeprazola najvećim dijelom ovisi o polimorfnom izoenzimu CYP2C19, koji je odgovoran za stvaranje hidroksioimeprazola, glavnog metabolita omeprazola u plazmi. Preostali je dio ovisan o drugom specifičnom izoenzimu CYP3A4 koji je odgovoran za stvaranje omeprazolsulfona. Zbog velikog afiniteta omeprazola prema izoenzimu CYP2C19, moguća je pojava kompetitivne inhibicije i metaboličkih interakcija s drugim supstratima enzima CYP2C19. Ipak, zbog malog afiniteta prema CYP3A4, omeprazol u pravilu ne inhibira metabolizam drugih CYP3A4 supstrata. Nadalje, omeprazol nema inhibitornog djelovanja na glavne CYP enzime.

Kod približno 3 % pripadnika bijele rase i 15 – 20 % azijske populacije nedostaje funkcionalan CYP2C19 enzim i takve se osobe nazivaju slabim metabolizatorima. U takvih osoba, metabolizam omeprazola, vjerojatno, uglavnom katalizira enzim CYP3A4. Nakon ponovljene primjene 20 mg omeprazola, jedanput na dan, srednji AUC kod slabih je metabolizatora približno 5 do 10 puta veći nego u osoba s funkcionalnim CYP2C19 enzimom (tzv. ekstenzivnih metabolizatora). Srednje vršne koncentracije u plazmi u slabih su metabolizatora, također, više 3 do 5 puta. Takvi nalazi ne utječu na doziranje omeprazola.

### Eliminacija

Nakon jednokratne i ponovljene primjene jedanput na dan, poluvrijeme eliminacije omeprazola iz plazme obično je kraće od jednog sata. Omeprazol se u potpunosti eliminira iz plazme između dviju uzastopnih doza i uz primjenu jedanput na dan ne pokazuje tendenciju nakupljanja. Približno 80 % oralne doze omeprazola izluči se urinom u obliku metabolita, a ostatak fecesom, poglavito preko žuči.

### Linearnost/ ne-linearnost

Pri ponovljenom doziranju, AUC omeprazola se povećava. To je povećanje ovisno o dozi i uzrokuje nelinearan odnos između doze i AUC nakon ponovljenog doziranja. Ta ovisnost o vremenu i dozi posljedica je smanjenog metabolizma prvog prolaska kroz jetru i smanjenog sustavnog klirensa, najvjerojatnije uzrokovanog inhibicijom CYP2C19 enzima omeprazolom i/ili njegovim metabolitima (npr. sulfonski). Niti jedan metabolit ne utječe na lučenje želučane kiseline.

### **Posebne skupine bolesnika**

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Metabolizam omeprazola narušen je u bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre, što uzrokuje povećanje AUC. Omeprazol ne pokazuje tendenciju nakupljanja uz primjenu jedanput na dan.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, farmakokinetika omeprazola, uključujući sustavnu bioraspoloživost i eliminaciju nisu promijenjene.

### *Starije osobe*

U starijih je osoba (75 – 79 godina) metabolizam omeprazola nešto smanjen.

### *Pedijatrijska populacija*

Koncentracije omeprazola izmjerene u plazmi djece starije od 1 godine tijekom liječenja preporučenim dozama bile su slične kao u odraslih. U djece mlađe od 6 mjeseci, klirens omeprazola smanjen je zbog smanjenog metabolizma omeprazola.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti u štakora liječenih omeprazolom pokazala su hiperplaziju želučanih ECL stanica i pojavu karcinoida. Ove su promjene posljedica trajne i snažne hipergastrinemije zbog inhibicije lučenja kiseline.

Slični su nalazi dobiveni nakon liječenja antagonistima H<sub>2</sub>-receptora, inhibitorima protonske pumpe ili nakon parcijalne fundektomije. Prema tome, te promjene nisu izravna posljedica djelovanja bilo koje djelatne tvari.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule:

šećerne kuglice

hipromeloza natrijev laurilsulfat

magnezijev oksid, teški

povidon K25

talk

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30-postotna

trietilcitrat

#### Kapsul (tijelo i kapica kapsule):

želatina

titanijev dioksid (E171)

voda

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

14 i 28 kapsula u Al/Al blisteru ili HDPE bočici sa polipropilenskim zatvaračem i 1 g sredstva sa sušenje (silika gel).

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-272204685

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

26. ožujak 2003./17. veljače 2015.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. svibnja 2023.