

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

TARGET PLUS 20 mg želučanootporne tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna želučanootporna tvrda kapsula sadrži 20 mg omeprazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna želučanootporna tvrda kapsula sadrži 8 mg laktoze, bezvodne i do 148,7 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tvrda kapsula.

TARGET PLUS 20 mg želučanootporne tvrde kapsule su kapsule tijela i kapice bijele boje. Kapsule sadrže okruglaste pelete bijele do skoro bijele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Odrasli

- liječenje duodenalnog ulkusa
- prevencija relapsa duodenalnog ulkusa
- liječenje želučanog ulkusa
- prevencija relapsa želučanog ulkusa
- u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima, eradikacija *Helicobacter pylori* u liječenju peptičkog ulkusa
- liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima
- prevencija želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima u rizičnih bolesnika
- liječenje refluksnog ezofagitisa
- dugoročna terapija bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom
- liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti
- liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma.

##### Pedijatrijska populacija

Djeca starija od godinu dana i tjelesne mase  $\geq 10$  kg

- liječenje refluksnog ezofagitisa
- simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije želučane kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti.

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

- liječenje duodenalne ulkusne bolesti uzrokovane infekcijom *H. pylori*, u kombinaciji s antibioticima.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### **Doziranje u odraslih**

#### *Liječenje duodenalnog ulkusa*

Preporučena doza u bolesnika s aktivnim duodenalnim ulkusom je 20 mg omeprazola jednom na dan. U većine bolesnika izlječenje se postiže unutar 2 tjedna. U onih bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tijekom sljedeća 2 tjedna liječenja. U bolesnika s duodenalnim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučuje se primjena 40 mg omeprazola jednom na dan, a izlječenje se obično postiže unutar 4 tjedna.

#### *Prevenција relapsa duodenalnog ulkusa*

Za prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa u *H. pylori* negativnih bolesnika ili kada *H. pylori* eradikacija nije moguća, preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom na dan. U nekih bolesnika dnevna doza od 10 mg omeprazola može biti dovoljna, uz primjenu farmaceutskog oblika odgovarajuće jačine. U slučaju terapijskog neuspjeha, doza se može povisiti na 40 mg.

#### *Liječenje želučanog ulkusa*

Preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom na dan. U većine bolesnika izlječenje se postiže unutar 4 tjedna. U bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tijekom sljedeća 4 tjedna liječenja. U bolesnika sa želučanim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučuje se primjena 40 mg omeprazola jednom na dan i izlječenje se obično postiže unutar 8 tjedana.

#### *Prevenција relapsa želučanog ulkusa*

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

#### *Eradikacija *H. pylori* u bolesnika s peptičkim ulkusom*

Za eradikaciju *H. pylori* pri izboru antibiotika nužno je uzeti u obzir individualnu bolesnikovu podnošljivost lijekova, a liječenje se mora provesti u skladu s nacionalnim, regionalnim i lokalnim podacima o bakterijskoj rezistenciji i smjernicama za liječenje.

- omeprazol 20 mg želučanootporna kapsula + klaritromicin 500 mg + amoksicilin 1000 mg, svaki dva puta na dan tijekom jednog tjedna, ili
- omeprazol 20 mg želučanootporna kapsula + klaritromicin 250 mg (alternativno 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), svaki dva puta na dan tijekom jednog tjedna, ili
- dvije omeprazol 20 mg želučanootporne kapsule jednom na dan s amoksicilinom 500 mg i metronidazolom 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), oboje tri puta na dan tijekom jednog tjedna.

U svakom režimu liječenja, ako je bolesnik 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 omeprazola jednom na dan. U većine bolesnika izlječenje se postiže unutar 4 tjedna. U onih bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tijekom sljedeća 4 tjedna liječenja.

### *Prevenција želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima u bolesnika s rizikom*

Za prevenciju želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima u rizičnih bolesnika (>60 godina, prethodna anamneza želučanog i duodenalnog ulkusa, prethodna anamneza krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta) preporučena doza je 20 mg omeprazola, jednom na dan.

### *Liječenje refluksnog ezofagitisa*

Preporučena doza je 20 mg omeprazola jedanput na dan. U većine bolesnika izlječenje se postiže unutar 4 tjedna. U onih bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tijekom sljedeća 4 tjedna liječenja. U bolesnika s teškim ezofagitisom, preporučuje se primjena 40 mg omeprazola jednom na dan, a izlječenje se obično postiže unutar 8 tjedana.

### *Dugoročna terapija bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom*

Za dugoročnu terapiju bolesnika s izliječenim refluksnim ezofagitisom preporučena doza je 10 mg omeprazola, uz primjenu drugog lijeka odgovarajuće jačine, jednom na dan. Ako je potrebno, doza se može povisiti na 20–40 mg omeprazola jednom na dan.

### *Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti*

Preporučena doza je 20 mg omeprazola jednom na dan. Bolesnik može dobro odgovoriti i na 10 mg omeprazola na dan te stoga treba razmotriti individualno prilagođavanje doze. Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon 4 tjedna liječenja s 20 mg omeprazola na dan, potrebne su daljnje pretrage.

### *Liječenje Zollinger – Ellisonovog sindroma*

U bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim 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 bolesnici s teškom bolešću i neodgovarajućim odgovorom na drugu terapiju učinkovito su kontrolirani te više od 90% bolesnika bude na dozi održavanja 20–120 mg omeprazola na dan. Kada se prekorači dnevna doza od 80 mg omeprazola, doza se mora podijeliti i primijeniti dva puta na dan.

## **Pedijatrijska populacija**

### *Djeca starija od godinu dana i tjelesne mase $\geq 10$ kg*

#### *Liječenje refluksnog ezofagitisa*

*Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije želučane kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti*

Preporučene doze su:

Dob	Tjelesna masa	Doziranje
$\geq 1$ godina	10-20 kg	10 mg jedanput na dan; po potrebi, doza se može

		povećati na 20 mg jedanput na dan
≥2 godine	>20 kg	20 mg jedanput na dan; po potrebi, doza se može povećati na 40 mg jedanput na dan

U liječenju refluksnog ezofagitisa omeprazol se primjenjuje kroz period od 4-8 tjedana. Za simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti omeprazol se primjenjuje kroz 2-4 tjedna. Ako se kroz to razdoblje ne postigne kontrola simptoma, potrebne su daljnje pretrage.

#### Djeca starija od 4 godine i adolescenti

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

Kod izbora odgovarajuće kombinirane terapije moraju se uzeti u obzir službene nacionalne, regionalne i lokalne smjernice u svezi s bakterijskom rezistencijom, duljinom liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i 14 dana) i pravilnom uporabom antibakterijskih lijekova.

Liječenje mora biti pod nadzorom liječnika specijalista.

Preporučeno doziranje:

<b>Tjelesna masa</b>	<b>Doziranje</b>
15-30 kg	Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 10 mg, uz primjenu drugog lijeka odgovarajuće jačine, amoksicilin 25 mg/kg tjelesne mase i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase primijenjeni zajedno 2 puta na dan kroz tjedan dana.
31-40 kg	Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase primijenjeni svi 2 puta na dan kroz tjedan dana.
>40 kg	Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg primijenjeni svi 2 puta na dan kroz tjedan dana.

#### Posebne skupine bolesnika

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2.).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom, dnevna doza od 10–20 mg može biti dovoljna uz primjenu drugog lijeka odgovarajuće jačine (vidjeti dio 5.2.).

##### *Starije osobe (>65 godina)*

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2.).

#### **Način primjene**

Preporuka je da se omeprazol kapsule uzimaju ujutro, najbolje prije jela. Kapsule se moraju progutati cijele, s pola čaše vode. Ne smiju se gristi ili žvakati.

Doziranje od 10 mg ne može se postići lijekom Target Plus te je potrebno koristiti drugi lijek koji je dostupan u potrebnoj jačini.

Za bolesnike s poteškoćama pri gutanju i za djecu koja mogu piti ili gutati polukrutu hranu

Bolesnici mogu otvoriti kapsulu i progutati sadržaj s pola čaše vode ili nakon miješanja sadržaja u blago kiseloj tekućini, primjerice voćnom soku ili kašici od jabuke ili u negaziranoj vodi.

Bolesnike se mora uputiti da otopinu moraju uzeti odmah (ili unutar 30 minuta) i uvijek je promiješati prije nego što je popiju te nakon toga popiti još pola čaše vode.

Druga mogućnost je da bolesnici sišu kapsulu, a zatim sadržaj kapsule progutaju uz pola čaše vode. Sadržaj kapsule (pelete) ne smije se žvakati.

#### **4.3. Kontraindikacije**

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

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

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

##### **Upozoravajući simptomi**

U prisutnosti bilo kojeg upozoravajućeg simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak tjelesne mase, ponavljajuće povraćanje, disfagija, hematemeza ili melena) te kada postoji suspekt ili potvrđeni želučani ulkus, mora se isključiti maligna bolest jer liječenje može ublažiti simptome i odgoditi postavljanje dijagnoze.

##### **Istodobna primjena atazanavira**

Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5.). Ako se procjeni da je kombinacija atazanavira s inhibitorima protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. viremija), u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg uz 100 mg ritonavira; doza omeprazola od 20 mg ne smije se prekoračiti.

##### **Utjecaj na apsorpciju vitamina B12**

Omeprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamina) zbog hipo- ili aklorhidrije. Ovo je nužno uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihamo 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 ove interakcije nije jasan. Opreza radi mora se izbjegavati istodobna primjena omeprazola i klopidogrela.

##### **Hipomagnezijemija**

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 previdjeti. U većine bolesnika u kojih se jave ti simptomi, hipomagnezijemija se poboljšala 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 (primjerice diuretike), zdravstveni djelatnici moraju razmotriti određivanje razine magnezija prije početka te periodički tijekom liječenja inhibitorima protonske pumpe.

### **Rizik od prijeloma**

Inhibitori protonske pumpe, a posebno ako se primjenjuju u velikim dozama i tijekom duljih razdoblja (>1 godine), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća 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.

### **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, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Target Plus. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske 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 Target Plus 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 protonske pumpe.

### **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.

### **Dugotrajno liječenje u djece**

Određeni broj djece koja boluju od kroničnih bolesti možda će zahtijevati dugotrajno liječenje, iako se to ne preporučuje.

### **Gastrointestinalne infekcije**

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija, poput infekcija *Salmonellom* i *Campylobacterom* (vidjeti dio 5.1.).

### **Dugotrajna terapija**

Kao i kod svake dugotrajne terapije, posebno kada liječenje traje dulje od 1 godine, bolesnici moraju biti pod redovitim nadzorom.

**Target Plus kapsule sadrže laktozu.** Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**Target Plus kapsule sadrže saharozu.** Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**Target Plus kapsule sadrže natrij.** Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

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

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

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

Smanjena kiselost u želucu tijekom liječenja omeprazolom može povećati ili smanjiti apsorpciju djelatnih tvari s apsorpcijom ovisnom o pH želuca.

#### *Nelfinavir, atazanavir*

Razina nelfinavira i atazanavira u plazmi smanjuje se u slučaju istodobne primjene s omeprazolom. Istodobna primjena omeprazola s nelfinavirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Istodobna 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 istodobna primjena omeprazola i atazanavira (vidjeti dio 4.4.). Istodobna primjena omeprazola (40 mg jedanput na dan) i atazanavira 300 mg uz ritonavir 100 mg u zdravih dobrovoljaca dovela je do 75%-tnog smanjenja izloženosti atazanaviru. Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije nadoknadilo utjecaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Istodobna primjena omeprazola (20 mg jednom na dan) s atazanavirom 400 mg uz ritonavir 100 mg u zdravih dobrovoljaca dovela je do približno 30%-tnog smanjenja izloženosti atazanaviru, u usporedbi s atazanavirom 300 mg uz ritonavir 100 mg jednom na dan.

#### *Digoksin*

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

#### *Klopidogrel*

Rezultati ispitivanja provedenih na zdravim ispitanicima pokazala su farmakokinetičku/farmakodinamičku interakciju između klopidogrela (300 mg udarna doza/75 mg dnevno doza održavanja) i omeprazola (80 mg jedanput dnevno). Izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela bila je smanjena u prosjeku za 46%, a maksimalna inhibicija agregacije trombocita (inducirana ADP-om) u prosjeku za 16%.

Zabilježeni su proturječni podaci u opservacijskim i kliničkim ispitivanjima o kliničkim implikacijama ove farmakokinetičke/farmakodinamičke interakcije u smislu velikih kardiovaskularnih događaja. Kao mjera opreza, istodobnu primjenu omeprazola i klopidoigrela trebalo bi izbjegavati (vidjeti dio 4.4.).

#### *Druge djelatne tvari*

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

#### Djelatne tvari koje se metaboliziraju putem CYP2C19

Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, glavnog enzima koji metabolizira omeprazol. Stoga metabolizam istodobno primijenjenih djelatnih tvari 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 zdravim ispitanicima u križnom („crossover“) ispitivanju, povećao je  $C_{max}$  i AUC cilostazola za 18%, odnosno 26%, a jednog od njegovog aktivnog metabolita za 29%, odnosno 69%.

#### *Fenitoin*

Tijekom prva dva tjedna nakon početka liječenja omeprazolom preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi te, ako je učinjena prilagodba doze fenitoina, nakon završetka liječenja omeprazolom nužno je praćenje i daljnja prilagodba doze.

#### Nepoznat mehanizam

##### *Sakvinavir*

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

##### *Takrolimus*

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

##### *Metotreksat*

Pri istodobnoj primjeni s inhibitorima protonske pumpe, u određenih je bolesnika zabilježen porast razina metotreksata. Pri primjeni visokih doza metotreksata potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene omeprazola.

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

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

Budući da se omeprazol metabolizira putem CYP2C19 i CYP3A4, djelatne tvari za koje se zna da inhibiraju CYP2C19 ili CYP3A4 (kao što su klaritromicin i vorikonazol) mogu dovesti do povećanja razine 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, prilagodba doze omeprazola obično nije potrebna. Međutim, prilagodba



doze mora se razmotriti u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, kao i u slučaju dugotrajnog liječenja.

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

Djelatne tvari za koje je poznato da induciraju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oboje (kao što je rifampicin i gospina trava) mogu dovesti do smanjenja razine omeprazola u serumu zbog povećane brzine metabolizma omeprazola.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Rezultati triju prospektivnih epidemioloških ispitivanja (više od 1000 izloženih ishoda) nisu ukazali na štetne učinke omeprazola na trudnoću niti na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Omeprazol se smije upotrebljavati u trudnoći.

#### Dojenje

Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali nije vjerojatno da ima utjecaj na novorođenče u terapijskim dozama.

#### Plodnost

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

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

Nije vjerojatno da bi omeprazol utjecao na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ipak, mogu se javiti nuspojave kao što su omaglica i smetnje vida (vidjeti dio 4.8.). U tim stanjima, ne smije se upravljati vozilima i strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

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

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave su zabilježene ili je postojala sumnja na njih u kliničkim ispitivanjima omeprazola te nakon stavljanja lijeka u promet. Nijedna nije bila ovisna o dozi. Nuspojave prikazane u daljnjem tekstu klasificirane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Kategorije učestalosti definiraju se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
<i>Rijetko:</i>	leukopenija, trombocitopenija
<i>Vrlo rijetko:</i>	agranulocitoza, pancitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
<i>Rijetko:</i>	reakcije preosjetljivosti, npr. vrućica, angioedem i anafilaktička reakcija/šok

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
<i>Rijetko:</i>	hiponatrijemija
<i>Nepoznato:</i>	hipomagnezijemija; teška hipomagnezijemija može rezultirati hipokalcijemijom. Hipomagnezijemija također može biti povezana i s hipokalijemijom (vidjeti dio 4.4.).
<b>Psijijatrijski poremećaji</b>	
<i>Manje često:</i>	nesanica
<i>Rijetko:</i>	agitacija, konfuzija, depresija
<i>Vrlo rijetko:</i>	agresija, halucinacije
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
<i>Često:</i>	glavobolja
<i>Manje često:</i>	omaglica, parestezije, somnolencija
<i>Rijetko:</i>	poremećaj okusa
<b>Poremećaji oka</b>	
<i>Rijetko:</i>	zamućen vid
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
<i>Manje često:</i>	vertoglavica
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
<i>Rijetko:</i>	bronhospazam
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
<i>Često:</i>	abdominalna bol, konstipacija, proljev, vjetrovi, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)
<i>Rijetko:</i>	suhoća usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
<i>Nepoznato:</i>	mikroskopski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
<i>Manje često:</i>	povišene vrijednosti jetrenih enzima
<i>Rijetko:</i>	hepatitis sa ili bez žutice
<i>Vrlo rijetko:</i>	zatajenje jetre, encefalopatija u bolesnika s prethodno postojećom bolesti jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Manje često:</i>	dermatitis, svrbež, osip, urtikarija
<i>Rijetko:</i>	alopecija, fotosenzitivnost
<i>Vrlo rijetko:</i>	<i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
<i>Nepoznato:</i>	subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
<i>Manje često:</i>	prijelom kuka, zapešća i kralježnice (vidjeti dio 4.4.)
<i>Rijetko:</i>	artralgija, mialgija
<i>Vrlo rijetko:</i>	slabost mišića
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
<i>Rijetko:</i>	tubulointersticijski nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
<i>Vrlo rijetko:</i>	ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
<i>Manje često:</i>	opća slabost, periferni edemi
<i>Rijetko:</i>	pojačano znojenje

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost omeprazola ispitana je na 310 djece, u dobi od 0 do 16 godina, s bolestima koje uključuju pojačano izlučivanje želučane kiseline. Postoje ograničeni podaci o dugoročnoj sigurnosti u 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 u odraslih i u kratkoročnom i u dugoročnom liječenju. Nema dugoročnih podataka o učinku omeprazola 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9. Predoziranje**

Postoje ograničeni podaci o učincima predoziranja omeprazolom u odraslih. U literaturi su opisani rijetki slučajevi predoziranja omeprazolom dozama do 560 mg, ali i nekoliko slučajeva s pojedinačnim dozama do 2400 mg omeprazola (120 puta više od uobičajenih preporučenih doza). Simptomi koji su pri tome zabilježeni bili su: mučnina, povraćanje, omaglica, bol u trbuhu, proljev i glavobolja, a u pojedinim slučajevima apatija, depresija i konfuzija. Opisani simptomi su bili prolazni te nisu prijavljeni ozbiljni ishodi.

Brzina izlučivanja ostaje nepromijenjena (kinetika prvog reda) pri povećanim dozama. U slučaju da je liječenje potrebno, ono je 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 dva enantiomera, smanjuje sekreciju želučane kiseline putem visokospecifičnog mehanizma djelovanja. Specifični je inhibitor protonske pumpe u parijetalnim stanicama. 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 stanica gdje inhibira H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azu – 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 u bolesnika s duodenalnim ulkusom dalje održava uz prosječno smanjenje vršnog izlučivanja kiseline nakon stimulacije pentagastrinom za približno 70%, 24 sata nakon doziranja.

U bolesnika s duodenalnim ulkusom oralna doza omeprazola od 20 mg održava intragastrični pH  $\geq 3$  tijekom 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 u bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolešću.

Inhibicija sekrecije kiseline povezana je s površinom ispod krivulje koncentracija u plazmi/vrijeme (AUC) omeprazola, a ne sa stvarnom koncentracijom u plazmi u određenom vremenu.

Tijekom liječenja omeprazolom tahifilaksija 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 želučane glandularne ciste prijavljivane su s povećanom učestalosti. 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 sustavu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselost može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*.

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.

Povećan broj želučanih ECL stanica (engl. *enterochromaffin-like cells*), moguće povezan s povišenom razinom gastrina u serumu, zabilježen je u djece i odraslih tijekom dugotrajne terapije omeprazolom. Ovaj nalaz se ne smatra klinički relevantnim.

### Pedijatrijska populacija

U nekontroliranom ispitivanju u djece (dobi 1-16 godina) s 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 s 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 tjedana liječenja, neovisno o dozi.

### *Eradikacija H. pylori u djece*

Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje (ispitivanje Héliot) pokazalo je da je omeprazol u kombinaciji s dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin) siguran i učinkovit u liječenju *Helicobacter pylori* infekcije u djece s gastritisom u dobi od 4 godine i više: postotak eradikacije *H. pylori*: 74,2% (23/31 bolesnika) u bolesnika liječenih kombinacijom omeprazol + amoksicilin + klaritromicin, nasuprot 9,4% (3/32 bolesnika) u bolesnika 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 želučanootpornih granula u kapsulama ili tabletama. Apsorpcija omeprazola je brza, s postizanjem vršne 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 utjecaja 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 u zdravih pojedinaca iznosi približno 0,3 l/kg tjelesne težine. Postotak vezanja omeprazola na proteine plazme iznosi 97%.

### Biotransformacija

Omeprazol se u cijelosti metabolizira putem sustava citokroma 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 izoforni, 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 spori metabolizatori. U 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 u sporih metabolizatora nego u osoba koje imaju funkcionalan CYP2C19 enzim (brzi metabolizatori). Vršne koncentracije u plazmi su bile također više 3 do 5 puta. Ovi podaci nemaju utjecaja na doziranje omeprazola.

#### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije omeprazola u plazmi je obično kraće od jednog sata nakon jednokratnog kao i ponavljano oralnog doziranja, jednom na dan. Omeprazol se u potpunosti izlučuje iz plazme između doza i nema sklonost nakupljanju tijekom primjene jednom na dan. Gotovo 80% oralne doze omeprazola izlučuje se u obliku metabolita u urinu, a ostatak stolicom, što većinom potječe 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 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 utjecaja na sekreciju želučane kiseline.

#### Posebne skupine

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

##### *Starije osobe*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

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

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

Hiperplazija želučanih ECL-stanica i karcinoidi zamijećeni su u dugotrajnim ispitivanjima u štakora liječenih omeprazolom. Ove promjene su rezultat produljene hipergastrinemije, sekundarno nastale zbog inhibicije želučane kiseline.

Slični su nalazi zabilježeni nakon liječenja antagonistima H<sub>2</sub>-receptora, inhibitorima protonske pumpe i nakon parcijalne fundektomije. Stoga ove promjene nisu rezultat direktnog učinka bilo koje pojedinačne djelatne tvari.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Šećerne kuglice  
Laktoza, bezvodna  
Hipromeloza  
Hidroksipropilceluloza  
Natrijev laurilsulfat  
Natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
Hipromelozaftalat  
Dietilftalat  
*Sastav prazne kapsule:*  
Želatina  
Titanijev dioksid (E171).

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

18 mjeseci.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 kapsula u smeđoj staklenoj bočici s aluminijskim zatvaračem.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.  
Ulica Danica 5, 48 000 Koprivnica, Hrvatska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-926340209

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

Datum prvog odobrenja: 11. lipnja 2007.  
Datu posljednje obnove odobrenja: 14. rujna 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2023.