

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Utop 10 mg želučanootporne tvrde kapsule  
Utop 20 mg želučanootporne tvrde kapsule  
Utop 40 mg želučanootporne tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 10 mg, 20 mg ili 40 mg omeprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	Utop 10 mg	Utop 20 mg	Utop 40 mg
saharoza	52,9 mg	105,8 mg	211,6 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Utop 10 mg: tijelo kapsule je svijetlo ružičaste boje, a kapa bijele boje; kapsule su punjene bijelim do lagano žutim ili lagano ružičastim peletama.

Utop 20 mg: tijelo kapsule je svijetlo ružičaste boje, a kapa smeđe-ružičaste boje; kapsule su punjene bijelim do lagano žutim ili lagano ružičastim peletama.

Utop 40 mg: tijelo kapsule je smeđe-ružičaste boje, a kapa svijetlo ružičaste boje; kapsule su punjene bijelim do lagano žutim ili lagano ružičastim peletama.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- 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 kod gastroezofagealne refluksne

bolesti.

*Djeca starija od 4 godine i adolescenti:*

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

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

### Doziranje

#### **Odrasli**

##### *Liječenje duodenalnog ulkusa*

Preporučena doza u bolesnika s aktivnim duodenalnim ulkusom je 20 mg Ultopa jedanput dnevno.

U većine bolesnika izlječenje se postiže unutar dva tjedna. U bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tijekom sljedeća dva tjedna liječenja. U bolesnika s duodenalnim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučuje se primjena 40 mg Ultopa jedanput dnevno, a izlječenje 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 Ultopa jedanput dnevno.

U nekih bolesnika dnevna doza od 10 mg može biti dovoljna. U slučaju terapijskog neuspjeha, doza se može povisiti na 40 mg.

##### *Liječenje želučanog ulkusa*

Preporučena doza je 20 mg Ultopa jedanput dnevno.

U većine bolesnika izlječenje se postiže unutar četiri tjedna. U bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tijekom sljedeća četiri tjedna liječenja. U bolesnika sa želučanim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučuje se primjena 40 mg Ultopa jedanput dnevno, a izlječenje se obično postiže unutar osam tjedana.

##### *Prevenција relapsa želučanog ulkusa*

Za prevenciju relapsa u bolesnika sa želučanim ulkusom koji slabo reagiraju na liječenje, preporučena doza je 20 mg Ultopa jedanput dnevno.

Ako je potrebno, doza se može povisiti na 40 mg Ultopa jedanput dnevno.

##### *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 + klaritromicin 500 mg + amoksicilin 1000 mg - svaki dvaput dnevno tijekom jednog tjedna, ili
- omeprazol 20 mg + klaritromicin 250 mg (ili 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg) - svaki dvaput dnevno tijekom jednog tjedna, ili
- omeprazol 40 mg - jedanput dnevno + amoksicilin 500 mg + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg) - oba po triput dnevno 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*

Za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova, preporučena doza je 20 mg Ultopa jedanput dnevno.

U većine bolesnika izlječenje se postiže unutar četiri tjedna. U bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tijekom sljedeća četiri tjedna liječenja.

##### *Prevenција želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom nesteroidnih protuupalnih*

#### *lijekova u rizičnih bolesnika*

Za prevenciju želučanog i duodenalnog ulkusa povezanog s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova u rizičnih bolesnika (stariji od 60 godina, želučani ili duodenalni ulkus u anamnezi, prijašnja krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava), preporučena doza je 20 mg Ultopa jedanput dnevno.

#### *Liječenje refleksnog ezofagitisa*

Preporučena doza je 20 mg Ultopa jedanput dnevno.

U većine bolesnika izlječenje se postiže unutar četiri tjedna. U bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tijekom sljedeća četiri tjedna liječenja.

U bolesnika s teškim ezofagitisom preporučena doza je 40 mg Ultopa jedanput dnevno, a izlječenje 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 Ultopa jedanput dnevno.

Po potrebi, doza se može povisiti na 20-40 mg Ultopa jedanput dnevno.

#### *Liječenje simptomatske gastroezofagealne refleksne bolesti*

Preporučena doza je 20 mg Ultopa jedanput dnevno.

Budući da neki bolesnici mogu osjetiti poboljšanje već pri dnevnoj dozi od 10 mg, potrebno je razmotriti individualno prilagođavanje doze.

Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon četiri tjedna liječenja s dnevnom dozom od 20 mg, preporučuje se provesti daljnje pretrage.

#### *Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma*

U bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom doziranje je potrebno individualno prilagoditi i nastaviti s liječenjem dok god je klinički indicirano.

Preporučena početna doza je 60 mg Ultopa jedanput dnevno.

Svi bolesnici s teškim oblikom bolesti i nedostatnim odgovorom na druge metode liječenja bili su uspješno kontrolirani, a u više od 90% bolesnika potpuna kontrola simptoma održavala se dnevnom dozom od 20 do 120 mg. Kod dnevnih doza viših od 80 mg, doza se mora podijeliti i primijeniti dvaput dnevno.

### **Pedijatrijska populacija**

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

#### *Liječenje refleksnog ezofagitisa*

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

Preporučeno doziranje:

Dob	Tjelesna masa	Doziranje
$\geq$ 1 godina	10-20 kg	10 mg jedanput dnevno. Doza se može povisiti do 20 mg jedanput dnevno, prema potrebi.
$\geq$ 2 godine	> 20 kg	20 mg jedanput dnevno. Doza se može povisiti do 40 mg jedanput dnevno, prema potrebi.

#### *Refluksni ezofagitis:*

Trajanje liječenja iznosi 4–8 tjedana.

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

Trajanje liječenja iznosi 2–4 tjedna. Ako 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 izbora odgovarajuće kombinirane terapije moraju se uzeti u obzir službene nacionalne, regionalne i lokalne smjernice o bakterijskoj rezistenciji na određenom području, trajanje liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana) te primjereno korištenje antibiotika. Liječenje mora nadzirati liječnik specijalist.

#### Preporučeno doziranje:

Tjelesna masa	Doziranje
15-30 kg	Omeprazol 10 mg + amoksicilin 25 mg/kg tjelesne mase + klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase - primijenjeni zajedno dvaput dnevno tijekom jednog tjedna
31-40 kg	Omeprazol 20 mg + amoksicilin 750 mg + klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase - primijenjeni zajedno dvaput dnevno tijekom jednog tjedna
> 40 kg	Omeprazol 20 mg + amoksicilin 1000 mg + klaritromicin 500 mg - primijenjeni zajedno dvaput dnevno tijekom jednog tjedna

#### **Posebne skupine bolesnika**

##### *Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2.).

##### *Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre može biti dovoljna dnevna doza od 10 do 20 mg (vidjeti dio 5.2.).

##### *Primjena u starijih osoba*

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

#### Način primjene

Kroz usta.

Preporučuje se uzimati Ultop kapsule ujutro, s hranom ili bez i progutati ih cijele s pola čaše vode. Važno je da se sadržaj kapsule ne drobi ili ne žvače.

*Bolesnici koji ne mogu progutati Ultop kapsule (uključujući djecu u dobi od 1 godine i stariju koja mogu piti ili gutati polukrutu hranu)*

Kapsule se mogu otvoriti, a sadržaj pomiješati s 10 ml obične (negazirane) vode, voćnim sokom s pH manjim od 5 (npr. od jabuke, naranče, ananasa), kašicom od jabuka ili jogurtom.

Disperziju je potrebno uzeti odmah ili unutar 30 minuta, te neposredno prije ispijanja promiješati, a eventualne ostatke isprati s pola čaše vode.

Alternativno, kapsule se mogu otvoriti, a sadržaj istresti u usta i zatim progutati uz pola čaše vode. Sadržaj kapsule (gastrorezistentne pelete) se ne smije drobiti ili žvakati.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- omeprazol, slično drugim inhibitorima protonske pumpe, 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. značajan nenamjerni gubitak tjelesne mase, ponavljajuće povraćanje, disfagija, hematemeza ili melena) te postojanja ili sumnje na želučani ulkus, prije uvođenja terapije omeprazolom potrebno je isključiti mogućnost maligniteta, jer liječenje može ublažiti simptome i odgoditi postavljanje dijagnoze.

Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5.). Ako se procijeni da je kombinacija atazanavira s inhibitorima protonske pumpe neophodna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. titar virusa) te povišenje doze atazanavira do 400 mg, uz 100 mg ritonavira. Doza omeprazola od 20 mg ne smije se prekoračiti.

Omeprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B<sub>12</sub> (cijanokobalamina) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. Ovo je nužno uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama vitamina B<sub>12</sub> ili rizikom od smanjene apsorpcije vitamina B<sub>12</sub> kod dugotrajnog liječenja.

Omeprazol je inhibitor CYP2C19. Na početku ili na kraju liječenja omeprazolom, moraju se uzeti u obzir moguće interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Opažena je interakcija između klopidozola i omeprazola (vidjeti dio 4.5.), iako klinički značaj te interakcije nije jasan. Kao mjeru opreza, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu omeprazola i klopidozola.

Teška hipomagnezijemija zabilježena je u bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe, kao što je omeprazol, i to najmanje tijekom tri mjeseca, a u većini slučajeva i godine 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 su se javili navedeni simptomi, hipomagnezijemija se poboljšala nakon primjene nadomjestaka magnezija i prekida primjene inhibitora protonske pumpe.

U bolesnika u kojih se očekuje dugotrajno liječenje te u onih koji uzimaju inhibitore protonske pumpe s digoksinom ili lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (primjerice diuretici), mora se razmotriti određivanje razine magnezija prije početka te periodički tijekom liječenja inhibitorima protonske pumpe.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) te akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti po život opasne ili fatalne, zabilježene su vrlo rijetko, odnosno rijetko tijekom liječenja omeprazolom.

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljih razdoblja (> 1 godine), mogu potencijalno 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.

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*, te u hospitaliziranih bolesnika, moguće također *Clostridium difficile* (vidjeti dio 5.1.).

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

*Subakutni kožni lupus eritematosus* (engl. *subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako se pojave lezije, posebice na suncu izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik mora odmah potražiti medicinsku pomoć, a liječnik razmotriti prekid liječenja lijekom Ultop. SCLE, koji se javio

nakon prethodnog liječenja inhibitorom protonске pumpe, može povećati rizik od ponovne pojave tijekom liječenja drugim inhibitorima 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 Ultopom potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrte unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, potrebno je ponoviti mjerenje 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonске 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.

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

##### Saharoza

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

## **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*

Razine nelfinavira i atazanavira u plazmi smanjuju se u slučaju istodobne primjene s omeprazolom.

Istodobna primjena omeprazola s nelfinavirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena omeprazola (40 mg jedanput dnevno) smanjuje srednju izloženost nelfinaviru za približno 40%, a 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 dnevno) s atazanavirom 300 mg/ritonavirirom 100 mg u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem izloženosti atazanaviru za 75%. Povišenje doze atazanavira na 400 mg nije kompenziralo utjecaj omeprazola na izloženost atazanaviru.

Istodobna primjena omeprazola (20 mg jedanput dnevno) s atazanavirom 400 mg/ritonavirirom 100 mg u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem izloženosti atazanaviru za približno 30%, u usporedbi s primjenom atazanavira 300 mg/ritonavira 100 mg jedanput dnevno.

#### *Digoksin*

Istodobno liječenje omeprazolom (20 mg dnevno) i digoksinom u zdravih ispitanika povećalo je bioraspoloživost digoksina za 10%. Toksičnost digoksina je rijetko zabilježena. Međutim, nužan je oprez kada se omeprazol u visokim dozama primjenjuje starijim bolesnicima. U tom slučaju, potrebno je pojačati terapijsko praćenje razine digoksina.

#### *Klopidogrel*

Rezultati ispitivanja u zdravih ispitanika pokazali su farmakokinetičku (PK)/farmakodinamičku (PD) interakciju između klopidozola (udarna doza 300 mg, a zatim 75 mg/dan) i omeprazola (80 mg/dan, kroz usta) koja je rezultirala smanjenjem izloženosti aktivnom metabolitu klopidozola za prosječno 46% i smanjenjem maksimalne inhibicije agregacije trombocita (inducirane ADP-om) za prosječno 16%. Nekonzistentni podaci kliničkog značaja ove PK/PD interakcije u pogledu velikih kardiovaskularnih događaja prijavljeni su iz opservacijskih i kliničkih ispitivanja. Kao mjeru opreza, istodobnu primjenu klopidozola i omeprazola potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 4.4.).

#### *Druge djelatne tvari*

Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola je značajno smanjena tijekom primjene omeprazola te stoga klinička djelotvornost može biti poremećena. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu omeprazola s posakonazolom i erlotinibom.

#### Djelatne tvari koje se metaboliziraju putem CYP2C19

Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, najvažnijeg enzima koji metabolizira omeprazol. Stoga metabolizam istodobno primijenjenih djelatnih tvari koje se također metaboliziraju pomoću enzima CYP2C19 može biti smanjen, a sistemska izloženost povećana. Primjeri su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam i fenitoin.

#### *Cilostazol*

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

#### *Fenitoin*

Tijekom prva dva tjedna nakon početka liječenja omeprazolom, preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi. Ako je učinjena prilagodba doze fenitoina, nakon završetka liječenja omeprazolom potrebno je praćenje i ponovna prilagodba doze.

#### Nepoznati mehanizam

##### *Sakvinavir*

Istodobna primjena omeprazola sa sakvinavirom/ritonavirirom dovela je do povećanja koncentracije sakvinavira u plazmi za približno 70%, s dobrom podnošljivošću u bolesnika oboljelih od HIV-a.

##### *Takrolimus*

Istodobna primjena omeprazola i takrolimusa može povećati razine takrolimusa u serumu. Potrebno je pojačano pratiti koncentracije takrolimusa, funkciju bubrega (klirens kreatinina) i po potrebi, prilagoditi dozu takrolimusa.

##### *Metotreksat*

Prilikom primjene metotreksata s inhibitorima protonske pumpe, u određenih je bolesnika zabilježeno povećanje razine metotreksata. Kod primjene visokih doza metotreksata, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene omeprazola.

#### Učinci drugih djelatnih tvari na farmakokinetiku omeprazola

##### Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Budući da se omeprazol metabolizira putem CYP2C19 i CYP3A4, djelatne tvari koje inhibiraju CYP2C19 i/ili CYP3A4 (kao što su klaritromicin i vorikonazol) mogu dovesti do povećanja razine omeprazola u serumu jer smanjuju brzinu metabolizma omeprazola. Istodobna primjena omeprazola i vorikonazola (inhibitora CYP2C19 i CYP3A4) rezultirala je više nego dvostrukim povećanjem izloženosti omeprazolu. Omeprazol je bio dobro podnošljiv u visokim dozama te stoga prilagodba doze uglavnom nije potrebna. Međutim, potrebno je razmotriti prilagodbu doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te u slučaju dugotrajnog liječenja.

##### Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Djelatne tvari koje induciraju CYP2C19 i/ili CYP3A4 (kao što su 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 (s više od 1000 izloženih trudnoća) su pokazali da nije bilo štetnih učinaka omeprazola na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorođenčeta.

Utop se može primjenjivati u trudnoći.

##### Dojenje

Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali nije vjerojatno da će utjecati na dojenčad ako se primjenjuju terapijske doze.

##### Plodnost

Ispitivanja na životinjama s racemičnom smjesom omeprazola primijenjenom kroz usta, nisu pokazala učinke na plodnost.

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

Utop ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

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

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (1-10% bolesnika) su glavobolja, bol u abdomenu, konstipacija, proljev, flatulencija i mučnina/povraćanje.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), zabilježene su u vezi s liječenjem omeprazolom (vidjeti dio 4.4.).

##### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave, za koje nije utvrđeno da su ovisne o dozi, zabilježene su u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka na tržište. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskog sustava i učestalosti.

Učestalosti su definirane kako slijedi:

- 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)

Organski sustav/učestalost	Nuspojave
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Rijetko:	leukopenija, trombocitopenija
Vrlo rijetko:	agranulocitoza, pancitopenija



<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko:	reakcije preosjetljivosti, npr. angioedem, vrućica i anafilaktički šok
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Rijetko:	hiponatrijemija
Nepoznato:	hipomagnezijemija; teška hipomagnezijemija može rezultirati hipokalcijemijom. Hipomagnezijemija može također biti povezana s hipokalijemijom.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Manje često:	nesanica
Rijetko:	konfuzija, agitacija, 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:	zamućen vid
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često:	vertoglavica
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Rijetko:	bronhospazam
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često:	proljevanje, konstipacija, bol u abdomenu, mučnina/povraćanje, flatulencija, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)
Rijetko:	suha usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
Nepoznato:	mikroskopski kolitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Manje često:	povišene vrijednosti jetrenih enzima
Rijetko:	hepatitis, sa ili bez žutice
Vrlo rijetko:	zatajenje jetre, encefalopatija u bolesnika s postojećom bolesti jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često:	osip, dermatitis, svrbež, urtikarija
Rijetko:	alopecija, fotoosjetljivost, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Vrlo rijetko:	eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Nepoznato:	subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često:	prijelom kuka, ručnog zgloba ili kralježnice
Rijetko:	artralgija, mialgija
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 dojki</b>	

Vrlo rijetko:	ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često:	opća slabost, periferni edem
Rijetko:	pojačano znojenje

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost omeprazola je ocjenjivana u ukupno 310 djece u dobi 0-16 godina s bolestima koje uključuju pojačano izlučivanje želučane kiseline. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti dugotrajne primjene u 46 djece s teškim erozivnim ezofagitisom koja su primala terapiju održavanja omeprazolom tijekom kliničkog ispitivanja u trajanju do 749 dana. Profil nuspojava bio je uglavnom isti kao u odraslih bolesnika tijekom kratkoročnog i dugoročnog liječenja. 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 radnika se traži 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 zabilježene su sporadične prijave o pojedinačnim dozama do 2400 mg omeprazola primijenjenog kroz usta (120 puta više od uobičajene preporučene kliničke doze). Mučnina, povraćanje, omaglica, bol u abdomenu, proljev i glavobolja zabilježene su kod predoziranja omeprazolom. Pored toga, u pojedinim slučajevima opisane su apatija, depresija i konfuzija.

Navedeni simptomi bili su prolazni, a ozbiljni ishod zbog predoziranja omeprazolom nije zabilježen. Stupanj eliminacije kod povišenih doza nije bio promijenjen (kinetika prvog reda). Ako je potrebno, liječenje 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 dvaju enantiomera, smanjuje sekreciju želučane kiseline putem jedinstvenog mehanizma djelovanja. Omeprazol je specifični inhibitor protonske pumpe u parijetalnim stanicama. Djeluje brzo, a uz doziranje jedanput dnevno osigurava kontrolu putem reverzibilne inhibicije sekrecije 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 je ovisan o dozi i omogućuje učinkovitu inhibiciju kako bazalne, tako i stimulirane sekrecije kiseline, bez obzira na podražaj.

#### Farmakodinamički učinci

Svi zabilježeni farmakodinamički učinci objašnjeni su djelovanjem omeprazola na sekreciju kiseline.

#### *Učinak na sekreciju želučane kiseline*

Doza od 20 mg omeprazola, primijenjena kroz usta jedanput dnevno, brzo i učinkovito inhibira

dnevnu i noćnu sekreciju želučane kiseline, a maksimalni učinak postiže unutar 4 dana liječenja. Omeprazol u dozi od 20 mg u bolesnika s duodenalnim ulkusom prosječno snižava 24-satnu kiselost u lumenu želuca za najmanje 80%, te 24 sata nakon primjene snižava pentagastrinom stimulirano vršno lučenje želučane kiseline za približno 70%.

Primjena omeprazola kroz usta u dozi od 20 mg održava želučani  $\text{pH} \geq 3$  u prosjeku 17 sati tijekom 24-satnog razdoblja u bolesnika s duodenalnim ulkusom.

Kao posljedica o dozi ovisnog smanjenog izlučivanja kiseline i same kiselosti unutar želuca, omeprazol smanjuje/normalizira izloženost jednjaka kiselini u bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolesti. Inhibicija sekrecije kiseline povezana je s površinom ispod krivulje ovisnosti koncentracije omeprazola u plazmi o vremenu (AUC), a ne sa stvarnom koncentracijom u plazmi u određenom vremenu.

Tijekom liječenja omeprazolom nije primijećena tahifilaksija.

#### *Učinak na H. pylori*

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

Eradikacijom *H. pylori*, uz primjenu omeprazola u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima, postiže se visok postotak zacjeljenja i dugotrajna remisija peptičkih ulkusa.

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

#### *Ostali učinci povezani s inhibicijom kiseline*

Tijekom dugotrajnog liječenja zabilježena je povećana učestalost žljezdanih cisti na želucu.

Te promjene su fiziološka posljedica izrazite inhibicije sekrecije kiseline, benigne su i smatraju se reverzibilnim.

Smanjena želučana kiselost zbog bilo kojeg razloga, uključujući primjenu inhibitora 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*, te u hospitaliziranih bolesnika, također moguće *Clostridium difficile*.

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 je liječenje inhibitorima protonske pumpe potrebno 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.

Tijekom dugotrajnog liječenja omeprazolom, u nekih bolesnika (djece i odraslih) zabilježen je povećan broj ECL stanica, što može biti povezano s povišenjem razine serumskog gastrina. Smatra se da takvi nalazi nemaju klinički značaj.

#### Pedijatrijska populacija

U nekontroliranom ispitivanju u djece (u dobi 1-16 godina) s teškim refluksnim ezofagitisom, omeprazol je u dozama od 0,7 do 1,4 mg/kg poboljšao stanje ezofagitisa u 90% slučajeva i značajno ublažio simptome refluksa. U jednostruko slijepom ispitivanju, djeca u dobi 0–24 mjeseca s klinički dijagnosticiranom gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB-om) liječena su s 0,5, 1,0 ili 1,5 mg omeprazola/kg tjelesne mase. 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 Hélot) pokazalo je da je omeprazol u kombinaciji s dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin) siguran i učinkovit u liječenju *H. pylori* infekcije u djece s gastritisom u dobi od 4 godine i starije. Postotak eradikacije *H. pylori* iznosio je: 74,2% (23/31 bolesnika) u bolesnika liječenih kombinacijom omeprazola, amoksicilina i klaritromicina, naspram 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 je nestabilan u kiseloj sredini, pa se stoga primjenjuje kroz usta u obliku želučanootpornih granula u kapsulama. Apsorpcija omeprazola je brza, s postizanjem vršne koncentracije u plazmi približno 1–2 sata nakon primjene. Apsorpcija se odvija u tankom crijevu i obično je potpuna unutar 3–6 sati. Sistemska bioraspoloživost nakon pojedinačne doze omeprazola iznosi približno 40%. Nakon ponovljene primjene, jedanput dnevno, bioraspoloživost se povećava na približno 60%.

### Distribucija

Pravidni volumen distribucije u zdravih osoba iznosi približno 0,3 l/kg tjelesne mase. Vežanje omeprazola na proteine plazme iznosi približno 97%.

### Biotransformacija

Omeprazol se u potpunosti metabolizira putem sustava citokroma P450 (CYP). Glavni dio metabolizma je ovisan o polimorfnom izoenzimu CYP2C19, odgovornom za stvaranje hidroksiomeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Ostali dio je ovisan o drugom specifičnom izoenzimu, CYP3A4, odgovornom za stvaranje omeprazolsulfona. Kao posljedica visokog afiniteta omeprazola prema izoenzimu CYP2C19, moguća je kompetitivna inhibicija i metaboličke interakcije s drugim supstratima za CYP2C19. Ipak, zbog niskog 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 rase i 15-20% azijske populacije ima manjak funkcionalnog CYP2C19 enzima te se takve osobe zovu slabi metabolizatori. U takvih osoba metabolizam omeprazola se, vjerojatno, većinom odvija putem CYP3A4. Nakon ponovljene primjene 20 mg omeprazola jedanput dnevno, srednja vrijednost AUC bila je 5-10 puta veća, a vršne koncentracije u plazmi 3-5 puta veća u slabih metabolizatora, nego u osoba koje imaju funkcionalan CYP2C19 enzim (tzv. ekstenzivni metabolizatori). Ovi podaci nemaju utjecaja na doziranje omeprazola.

### Eliminacija

Nakon jednokratne i ponovljene primjene jedanput dnevno, poluvrijeme eliminacije omeprazola u plazmi je obično kraće od jednog sata. Omeprazol se u potpunosti eliminira iz plazme između dviju ponovljenih doza i, uz primjenu jedanput dnevno, ne pokazuje sklonost nakupljanju. Gotovo 80% doze omeprazola primijenjene kroz usta izlučuje se urinom u obliku metabolita, dok se ostatak izlučuje stolicom, osobito sekrecijom putem žuči.

### Linearnost/ne-linearnost

Nakon ponovljene primjene omeprazola, vrijednost AUC se povećava ovisno o dozi i dovodi do nelinearnog odnosa doza - AUC. Ova nelinearnost nastaje zbog smanjenog metabolizma prvog prolaska kroz jetru i smanjenog 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 bolesnika

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Metabolizam omeprazola poremećen je u bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre, što uzrokuje povećanje vrijednosti AUC. Omeprazol ne pokazuje tendenciju nakupljanja uz primjenu jedanput dnevno.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Sistemska bioraspoloživost i brzina eliminacije omeprazola nisu promijenjene u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Starije osobe*

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

#### Pedijatrijska populacija

Tijekom liječenja djece u dobi od 1 godine preporučenim dozama, dobivene su slične koncentracije omeprazola u plazmi, u usporedbi s odraslima. U djece mlađe od 6 mjeseci klirens omeprazola je smanjen zbog smanjenog metabolizma.

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

Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti u štakora kojima je primjenjivan omeprazol pokazala su hiperplaziju želučanih ECL stanica i pojavu karcinoida. Ove su promjene posljedica trajne i snažne hipergastrinemije uslijed inhibicije lučenja kiseline.

Slični su nalazi dobiveni nakon primjene antagonista H<sub>2</sub>-receptora, inhibitora protonske pumpe ili nakon parcijalne fundektomije. Prema tome, navedene promjene nisu izravna posljedica djelovanja bilo koje djelatne tvari.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra kapsule:*

Hidroksipropilceluloza

Magnezijev subkarbonat, teški

Saharoza

Kukuruzni škrob

Natrijev laurilsulfat

Metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna raspršina

Talk

Makrogol 6000

Titanijev dioksid (E171)

#### *Ovojnica kapsule:*

Želatina

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

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

*Utop 10 mg:*

Plastična bočica, plastični zatvarač s integriranim sredstvom za sušenje: 28 kapsula, u kutiji.

*Utop 20 mg:*

Plastična bočica, plastični zatvarač s integriranim sredstvom za sušenje: 14 kapsula, u kutiji.

Plastična bočica, plastični zatvarač s integriranim sredstvom za sušenje: 28 kapsula, u kutiji.

*Utop 40 mg:*

Plastična bočica, plastični zatvarač s integriranim sredstvom za sušenje: 14 kapsula, u kutiji.

Plastična bočica, plastični zatvarač s integriranim sredstvom za sušenje i valjak sa sredstvom za sušenje: 28 kapsula, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Utop 10 mg želučanootporne tvrde kapsule: HR-H-946593019

Utop 20 mg želučanootporne tvrde kapsule: HR-H-379664235

Utop 40 mg želučanootporne tvrde kapsule: HR-H-274645955

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

Datum prvog odobrenja:

Utop 10 mg i Utop 40 mg: 04. 04. 2005.

Utop 20 mg: 08. 04. 1997.

Datum posljednje obnove: 29. 07. 2015.

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

12.07.2023.