

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DEMEPRAZOL

20 mg gastorozistentna kapsula, tvrda

omeprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Aktivna supstanca:

Svaka gastorozistentna kapsula, tvrda sadrži 20 mg omeprazola.

Pomoćne susptance sa poznatim djelovanjem:

Saharoza -108.04 mg

Za cijeli popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastorozistentna kapsula, tvrda.

Tvrda želatinska kapsula veličine 1, plave boje, koja sadrži kremasto-bijele gastorozistentne pelete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

DEMEPRAZOL kapsule su indicirane za:

Odrasli

- liječenje duodenalnog ulkusa
- prevencija relapsa duodenalnog ulkusa
- liječenje želučanog ulkusa
- prevencija relapsa želučanog ulkusa
- u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima, eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u liječenju peptičkog ulkusa
- liječenje želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih sa primjenom nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL)
- Prevencija želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom NSAIL kod bolesnika sa povećanim rizikom
- liječenje refluksnog ezofagitisa
- liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti
- liječenje Zollinger - Ellisonovog sindroma

Pedijatrijska primjena

Djeca preko 2 godine starosti i tjelesne težine \geq 20 kg

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

Djeca starija od 4 godine i adolescenti

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Liječenje duodenalnog ulkusa

Preporučena doza kod bolesnika s aktivnim duodenalnim ulkusom je 20 mg DEMEPRAZOL-a jednom dnevno. Kod većine bolesnika izlječenje se postiže u roku od 2 sedmice. Kod bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tokom dodatne 2 sedmice liječenja. Kod bolesnika s duodenalnim ulkusom koji slabo reaguju na liječenje, preporučuje se primjena 40 mg omeprazola jednom dnevno, a izlječenje se obično postiže u roku od 4 sedmice.

Prevencija relapsa duodenalnog ulkusa

Za prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa kod bolesnika negativnih na *H. pylori* ili kada *H.pylori* eradikacija nije moguća, preporučena doza je 20 mg DEMEPRAZOL-a jednom dnevno. U slučaju terapijskog neuspjeha, doza se može povećati na 40 mg.

Liječenje želučanog ulkusa

Preporučena doza je 20 mg DEMEPRAZOL-a jednom dnevno. Kod većine bolesnika izlječenje se postiže u roku od 4 sedmice. Kod bolesnika koji nisu potpuno izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tokom dodatne 4 sedmice liječenja. Kod bolesnika sa ulkusom želuca koji slabo reaguju na liječenje, preporučena doza od 40 mg omeprazola jednom dnevno tokom osam sedmica obično dovodi do izlječenja.

Prevenција relapsa želučanog ulkusa

Za prevenciju relapsa kod bolesnika sa želučanim ulkusom koji slabo reaguju na liječenje, preporučena doza je 20 mg DEMEPRAZOL-a jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati na 40 mg omeprazola jednom dnevno.

Eradikacija H. pylori kod bolesnika s peptičkim ulkusom

Za eradikaciju *H. pylori*, prilikom izbora antibiotika neophodno je uzeti u obzir individualnu podnošljivost lijekova svakog bolesnika pojedinačno, a liječenje se mora provesti u skladu s nacionalnim, regionalnim i lokalnim podacima o bakterijskoj rezistenciji i smjernicama za liječenje.

- DEMEPRAZOL 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksisilin 1.000 mg, svaki dva puta dnevno sedmicu dana, ili
- DEMEPRAZOL 20 mg + klaritromicin 250 mg (ili 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), svaki dva puta dnevno sedmicu dana, ili
- Omeprazol 40 mg jedanput dnevno + amoksisilin 500 mg i metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), oba tri puta dnevno sedmicu dana.

Pri svakom režimu doziranja, ukoliko je pacijent i dalje pozitivan na *H. pylori*, terapija se može ponoviti.

Liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa povezanih sa primjenom nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL)

Za liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa povezanih sa primjenom NSAIL, preporučena doza je 20 mg DEMEPRAZOL-a jednom dnevno. Kod većine bolesnika izlječenje se postiže u roku od 4 sedmice. Kod onih bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tokom dodatne 4 sedmice liječenja.

Prevenција želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom NSAIL kod bolesnika sa povećanim rizikom

Za prevenciju želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih s primjenom NSAIL kod rizičnih bolesnika (stariji od 60 god., prethodna anamneza želučanog i duodenalnog ulkusa, prethodna anamneza krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta), preporučena doza je DEMEPRAZOL 20 mg jednom dnevno.

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Preporučena doza je DEMEPRAZOL 20 mg jednom dnevno. Kod većine bolesnika izlječenje se postiže u roku od 4 sedmice. Kod bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično postiže tokom dodatne 4 sedmice liječenja.

Kod bolesnika s teškim ezofagitisom, preporučuje se primjena DEMEPRAZOL-a u dozi od 40 mg jednom dnevno, a izlječenje se obično postiže u roku od osam sedmica.

Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti

Preporučena doza je DEMEPRAZOL 20 mg jednom dnevno. Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon 4 sedmice liječenja DEMEPRAZOL-om 20 mg dnevno, preporučuju se daljnje pretrage bolesnika.

Liječenje Zollinger - Ellisonovog sindroma

Kod bolesnika sa Zollinger-Ellisonovim sindromom dozu je potrebno individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti onoliko dugo koliko je klinički indicirano. Preporučena početna doza omeprazola je 60 mg dnevno. Svi bolesnici s teškim oblikom bolesti i neadekvatnim odgovorom na drugu terapiju učinkovito su kontrolisani i više od 90 % bolesnika bude na dozi održavanja 20-120 mg omeprazola dnevno. Kada se prekorači dnevna doza od 80 mg omeprazola, doza se mora podijeliti i primijeniti dva puta na dan.

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 2 godine i tjelesne težine ≥ 20 kg

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije želučane kiseline u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti

Preporuke za doziranje su sljedeće:

Uzrast	Tjelesna težina	Doziranje
≥ 2 godine	> 20 kg	20 mg jednom dnevno. Po potrebi doza može biti povećana na 40 mg jednom dnevno.

Refluksni ezofagitis: Trajanje liječenja je 4-8 sedmica.

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije želučane kiseline u gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti: Trajanje liječenja je 2-4 sedmice. Ako se simptomi ne povuku nakon 2-4 sedmice, potrebno je provesti daljnje pretrage bolesnika.

Djeca starija od 4 godine i adolescenti

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *H. pylori*

Kod izbora odgovarajuće terapijske kombinacije potrebno je uzeti u obzir službene nacionalne, regionalne i lokalne smjernice u vezi bakterijske rezistencije, dužine liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana) i upotrebe odgovarajućeg antibiotika.

Liječenje mora biti pod nadzorom ljekara specijaliste.

Preporuke za doziranje su sljedeće:

Tjelesna težina	Doziranje
31-40 kg	Kombinacija sa dva antibiotika: DEMEPRAZOL 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine, primijenjeni zajedno dva puta dnevno sedmicu dana
> 40 kg	Kombinacija sa dva antibiotika: DEMEPRAZOL 20 mg, amoksicilin 1.000 mg i klaritromicin 500 mg, primijenjeni zajedno dva puta dnevno sedmicu dana

Posebne grupe bolesnika

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti poglavlje 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre dnevna doza od 20 mg može biti dovoljna (vidjeti poglavlje 5.2).

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.2).

Način primjene

Preporučuje se uzimati DEMEPRAZOL kapsule ujutro i progutati ih cijele uz pola čaše vode. Kapsule se ne smiju žvakati niti lomiti.

Za bolesnike sa otežanim gutanjem i djecu koja mogu piti ili gutati polučvrstu hranu

Bolesnici mogu otvoriti kapsulu i popiti sadržaj uz pola čaše vode ili nakon miješanja u blago kiseloj tečnosti, npr. voćnom soku ili kaši od jabuka, ili u negaziranoj vodi. Bolesnike treba savjetovati da rastvor popiju odmah (ili u roku od 30 minuta) i da je uvijek potrebno promiješati rastvor neposredno prije pijenja, te zatim isprati s pola čaše vode i popiti.

Alternativno, bolesnici mogu da sisaju kapsule i progutaju njihov sadržaj uz pola čaše vode. Sadržaj kapsule se ne smije žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituirane benzimidazole ili na bilo koju pomoćnu supstancu lijeka navedenu u poglavlju 6.1.

Omeprazol, kao i drugi inhibitori protonske pumpe (PPI) se ne smiju uzimati istovremeno sa nelfinavirom (vidjeti poglavlje 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

U prisustvu bilo kojeg alarmantnog simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak tjelesne težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza ili melena) i kada se sumnja ili je potvrđen želučani ulkus, potrebno je isključiti malignitet jer liječenje može ublažiti simptome i odgoditi postavljanje dijagnoze.

Istovremena primjena atazanavira sa inhibitorima protonske pumpe nije preporučljiva (vidjeti poglavlje 4.5). Ukoliko je ipak neophodna istovremena primjena atazanavira sa inhibitorima protonske pumpe, preporučeno je strogo kliničko praćenje (npr. titar virusa) sa povećanjem doze atazanavira do 400 mg sa 100 mg ritonavira; doza omeprazola od 20 mg se ne smije prekoračiti.

Omeprazol kao i svi lijekovi koji blokiraju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B₁₂ (cijanokobalamina) usljed hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama vitamina B₁₂ i kod onih sa rizičnim faktorima za smanjenu apsorpciju vitamina B₁₂ na dugotrajnoj terapiji.

Omeprazol je CYP2C19 inhibitor. Kada se započinje ili završava terapija omeprazolom, treba uzeti u obzir mogućnost interakcije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Primijećena je interakcija klopidogrela i omeprazola (vidjeti poglavlje 4.5). Klinički značaj ove interakcije nije utvrđen. Iz predostrožnosti je potrebno izbjegavati istovremenu primjenu klopidogrela i omeprazola.

Zabilježena je teška hipomagnezijemija kod bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe poput omeprazola tokom najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva tokom godinu dana. Mogu se javiti ozbiljni simptomi hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularna aritmija, ali ovi simptomi u početku mogu biti prikriveni i lako ih je previdjeti. Kod većine bolesnika kod kojih se javi, hipomagnezijemija se popravija nakon nadoknade magnezijuma i prestanka terapije inhibitorima protonske pumpe.

Kod bolesnika kod kojih se očekuje produžena terapija ili koji uzimaju inhibitore protonske pumpe sa digoksinom ili lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti mjerenje nivoa magnezijuma prije započinjanja terapije i periodično tokom terapije.

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se koriste u velikim dozama i duži vremenski period (duže od jedne godine), mogu blago povećati rizik od preloma kuka, ručnog zgloba i kičme naročito kod starijih osoba ili u prisustvu drugih poznatih faktora rizika. Opservacijske studije ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od preloma za 10-40%. Ovaj porast može biti i zbog drugih faktora rizika. Bolesnike s rizikom od osteoporoze je potrebno liječiti u skladu s važećim kliničkim smjernicama te im se mora osigurati odgovarajući 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 nastanu lezije, posebno na područjima kože izloženim suncu, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom DEMEPRAZOL. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tokom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Uticaj na laboratorijske testove

Povećan nivo hromogranina A (CgA) može uticati na pretrage neuroendokrinih tumora. Da bi se izbjegla ova interakcija, liječenje omeprazolom treba prekinuti pet dana prije mjerenja CgA (vidjeti poglavlje 5.1). Ako se nivoi CgA i gastrina ne vrate na referentne vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Neka djeca sa hroničnim bolestima mogu zahtijevati dugotrajno liječenje, iako to nije preporučeno.

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*, a kod hospitaliziranih bolesnika i sa *Clostridium difficile* (vidjeti poglavlje 5.1).

Kao i kod svih dugotrajnih terapija, posebno kada liječenje traje duže od 1 godine, bolesnici trebaju biti pod redovnim nadzorom ljekara.

DEMEPRAZOL sadrži saharozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem intolerancije na fruktozu, glukoza-galaktozne malapsorpcije ili nedostatka saharoza-izomaltaze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg), u osnovi ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uticaj omeprazola na farmakokinetiku drugih aktivnih supstanci

Aktivne supstance čija apsorpcija zavisi od vrijednosti pH

Smanjena želučana kiselost tokom terapije omeprazolom može povećati ili smanjiti apsorpciju aktivnih supstanci čija apsorpcija zavisi od vrijednosti pH u želucu.

Nelfinavir, atazanavir

U slučaju istovremene primjene sa omeprazolom, koncentracije nelfinavira i atazanavira u plazmi su smanjene.

Istovremena primjena omeprazola i nelfinavira je kontraindikovana (vidjeti poglavlje 4.3). Istovremena primjena omeprazola (40 mg jedanput dnevno) smanjuje prosječnu izloženost nelfinaviru za približno 40%, a njegovog farmakološki aktivnog metabolita M8 za približno 75-90%. Interakcija također može uključivati inhibiciju CYP2C19.

Istovremena primjena omeprazola sa atazanavirom se ne preporučuje (vidjeti poglavlje 4.4). Istovremena primjena omeprazola (40 mg jedanput dnevno) i atazanavira 300 mg/ritonavira 100 mg kod zdravih dobrovoljaca dovela je do smanjene izloženosti atazanaviru za 75%. Povećanje doze atazanavira na 400 mg ne kompenzuje uticaj omeprazola na izloženost atazanaviru.

Istovremena primjena omeprazola (20 mg jedanput na dan) sa atazanavirom 400 mg/ritonavir 100 mg kod zdravih dobrovoljaca dovela je do smanjene izloženosti atazanaviru za približno 30% u poređenju sa atazanavirom 300 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno.

Digoksin

Istovremena primjena digoksina sa omeprazolom (20 mg dnevno) kod zdravih dobrovoljaca povećava bioraspoloživost digoksina za 10%. Rijetko su zabilježeni slučajevi toksičnosti digoksina. Ipak, potreban je oprez kada se omeprazol primjenjuje u visokim dozama starijim bolesnicima. Tada je potrebno pojačati terapijsko praćenje koncentracije digoksina.

Klopidogrel

Rezultati ispitivanja na zdravim dobrovoljcima pokazali su farmakokinetičku/farmakodinamičku (PK/PD) interakciju između klopidogrela (udarna doza od 300 mg/doza održavanja od 75 mg dnevno) i omeprazola (80 mg dnevno, oralnim putem) što rezultuje smanjenom izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosječno 46% te smanjenjem maksimalne inhibicije (ADP-om inducirane) agregacije trombocita za prosječno 16%.

U opservacijskim i kliničkim ispitivanjima zabilježeni su nedosljedni podaci o kliničkim implikacijama ove PK/PD interakcije omeprazola u pogledu velikih kardiovaskularnih događaja.

Iz predostrožnosti je potrebno izbjegavati istovremenu primjenu klopidogrela i omeprazola (vidjeti poglavlje 4.4).

Druge aktivne supstance

Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola je značajno smanjena, stoga može biti smanjena i klinička efikasnost. Treba izbjegavati istovremenu primjenu sa posakonazolom i erlotinibom.

Aktivne supstance koje se metaboliziraju preko CYP2C19

Omeprazol je umjeren inhibitor CYP2C19, glavnog enzima putem kojeg se metabolizira. Zbog toga metabolizam aktivne supstance primijenjene istovremeno, a koja se takođe metabolizira preko CYP2C19, može biti smanjen a sistemska izloženost ovoj supstanci 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 dobrovoljcima u unakrsnoj studiji, povećao je C_{max} i PIK cilostazola za 18%, odnosno 26%, a jednog njegovog aktivnog metabolita za 29%, odnosno 69%.

Fenitoin

Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tokom prve 2 sedmice nakon započinjanja liječenja, a ako je izvršeno prilagođavanje doze fenitoina, nakon završetka liječenja omeprazolom potrebno je praćenje i dalje prilagođavanje doze.

Nepoznat mehanizam

Sakvinavir

Istovremena primjena omeprazola sa sakvinavirom/ritonavirovom rezultira u povećanju nivoa sakvinavira u plazmi za otprilike 70%, što su HIV-pozitivni pacijenti dobro podnosili.

Takrolimus

Zabilježeno je da istovremena primjena omeprazola povećava serumske koncentracije takrolimusa. Potrebno je pojačano terapijsko praćenje koncentracije takrolimusa, kao i funkcije bubrega (klirensa kreatinina) i po potrebi prilagođavanje doze takrolimusa.

Metotreksat

Kada je primijenjen istovremeno sa inhibitorima protonske pumpe, zabilježen je porast nivoa metotreksata kod nekih bolesnika. Ukoliko se uzimaju visoke doze metotreksata, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije omeprazola.

Uticaj drugih aktivnih supstanci na farmakokinetiku omeprazola

Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4

S obzirom da se omeprazol metabolizira preko CYP2C19 i CYP3A4, aktivne supstance za koje se zna da inhibiraju CYP2C19 ili CYP3A4 (kao što su klaritromicin i vorikonazol) mogu dovesti do povećanja serumskih koncentracija omeprazola smanjujući brzinu metabolizma omeprazola. Istovremena primjena sa vorikonazolom rezultuje više nego dvostruko većom izloženošću omeprazolu. Obzirom da se visoke doze omeprazola dobro podnose, obično nije potrebno prilagođavanje doze omeprazola. Ipak, prilagođavanje doze je potrebno razmotriti kod bolesnika sa ozbiljnim oštećenjem funkcije jetre, i ako je indicirano dugotrajno liječenje.

Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Aktivne supstance za koje se zna da indukuju CYP2C19 i/ili CYP3A4 ili oboje (kao što su rifampicin i kantarion) mogu dovesti do smanjene koncentracije omeprazola u serumu povećavajući brzinu njegovog metabolizma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rezultati tri prospektivne epidemiološke studije (više od 1.000 izloženih slučajeva) ukazuju da nije bilo neželjenih dejstava omeprazola na tok trudnoće ili na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Omeprazol se može koristiti u trudnoći.

Dojenje

Omeprazol se izlučuje u mlijeku dojilja, ali nije vjerovatno da će primjena u terapijskim dozama imati uticaja na dijete.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama provedena sa racemskom smjesom omeprazola primijenjenom oralno nisu pokazala učinke na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije vjerovatno da će DEMEPRAZOL uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Mogu se javiti neželjena dejstva kao što su vrtoglavica i poremećaj vida (vidjeti poglavlje 4.8). U tom slučaju bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili rukovati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća neželjena dejstva (kod 1-10% bolesnika) su glavobolja, abdominalni bolovi, opstipacija, dijareja, nadutost i mučnina/povraćanje.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sljedeća neželjena dejstva su zabilježena ili postoji sumnja na njih u kliničkim ispitivanjima omeprazola te nakon stavljanja lijeka na tržište. Nijedno nije bilo ovisno o dozi.

Neželjena dejstva navedena ispod su klasificirana prema učestalosti i po organskim sistemima (SOC, engl. *System Organ Class*).

Učestalost je definisana prema slijedećoj konvenciji: vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česta ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), vrlo rijetka ($< 1/10.000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

Učestalost po organskom sistemu	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Rijetko:	leukopenija, trombocitopenija
Vrlo rijetko:	agranulocitoza, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	
Rijetko:	reakcije preosjetljivosti npr. groznica, angioedem, anafilaktička reakcija/šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Rijetko:	hiponatrijemija
Nepoznato:	hipomagnezijemija; teška hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcijemije. Hipomagnezijemija takođe može biti povezana sa hipokalijemijom.
Psijihijatrijski poremećaji	
Manje često:	nesanica
Rijetko:	agitacija, konfuzija, depresija
Vrlo rijetko:	agresija, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	
Često:	glavobolja
Manje često:	vrtočlanica, parestezije, pospanost
Rijetka	poremećaj ukusa
Poremećaji oka	
Rijetko:	zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često:	vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Rijetko:	bronhospazam
Poremećaji probavnog sistema	
Često:	abdominalni bol, opstipacija, dijareja, nadutost, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda želuca (benigni)
Rijetko:	suha usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
Nepoznato:	mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	povišeni enzimi jetre
Rijetko:	hepatitis sa ili bez žutice
Vrlo rijetko:	zatajenje jetre, encefalopatija kod već postojeće bolesti jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	dermatitis, svrbež, osip, urtikarija
Rijetko:	alopecija, fotosjetljivost
Vrlo rijetko:	eritema multiforme, Stevens-Jonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Nepoznato:	subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti poglavlje 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	
Manje često:	prelom kuka, ručnog zgloba ili kičme
Rijetko:	artralgija, mialgija
Vrlo rijetko:	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Rijetko:	intersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Vrlo rijetko:	ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	malaksalost, periferni edemi
Rijetko:	pojačano znojenje

Pedijatrijska populacija

Sigurnost omeprazola procijenjena je kod ukupno 310 djece uzrasta 0-16 godina s bolestima koje uključuju pojačano izlučivanje želučane kiseline. Postoje ograničeni sigurnosni podaci o dugotrajnoj primjeni kod 46 djece koja su primala terapiju održavanja omeprazola u toku kliničkog ispitivanja za teški erozivni ezofagitis u trajanju do 749 dana.

Profil neželjenih dejstava je generalno isti kao onaj primijećen kod odraslih i kod kratkotrajne i kod dugotrajne primjene lijeka. Nema dugoročnih podataka o uticaju omeprazola na pubertet i rast djece.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o efektima predoziranja omeprazolom kod ljudi. U literaturi su opisani slučajevi predoziranja sa 560 mg kao i kada je pojedinačna oralna doza iznosila 2.400 mg omeprazola (što je 120 puta više od preporučene kliničke doze). Zabilježeni su mučnina, povraćanje, vrtoglavica, abdominalni bolovi, dijareja i glavobolja. U pojedinačnim slučajevima opisani su i apatija, depresija i konfuzija.

Opisani simptomi su bili prolaznog karaktera i nisu zabilježeni teži ishodi. Kod povećane doze, brzina eliminacije je ostala nepromijenjena (kinetika prvog reda). Ukoliko je potrebna, terapija je simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje peptičkog ulkusa i bolesti gastroezofagusnog refluksa, inhibitor protonске pumpe

ATC šifra: A02BC01

Mehanizam djelovanja

Omeprazol, racemska smjesa dva enantiomera, smanjuje sekreciju želučane kiseline putem visoko ciljanog mehanizma djelovanja. On je specifični inhibitor protonske pumpe u parijetalnim ćelijama. Vrlo brzo djeluje i uspostavlja kontrolu putem reverzibilne inhibicije sekrecije želučane kiseline, uz doziranje jednom dnevno.

Omeprazol je slaba baza koja se koncentriše u jako kiseloj sredini intraćelijskih kanalića parijetalnih ćelija i prelazi u aktivan oblik, inhibirajući enzim $H^+ K^+ \text{-ATP}$ -azu tj. protonsku pumpu. Ovaj uticaj na posljednju fazu stvaranja želučane kiseline je dozno-zavisan i omogućava visoko djelotvornu inhibiciju i bazalne i stimulisane sekrecije želučane kiseline, nezavisno od podražaja.

Farmakodinamički efekti

Svi primijećeni farmakodinamički efekti mogu se objasniti djelovanjem omeprazola na lučenje želučane kiseline.

Uticaj na lučenje želučane kiseline

Oralna primjena omeprazola jednom dnevno obezbjeđuje brzu i efektivnu inhibiciju dnevne i noćne želučane sekrecije sa postizanjem maksimalnog efekta nakon 4 dana terapije. Sa 20 mg omeprazola se postiže prosječno smanjenje 24-satne želučane kiselosti od najmanje 80%, koje se kod bolesnika s duodenalnim ulkusom dalje održava, uz prosječno smanjenje maksimalnog izlučivanja kiseline nakon stimulacije pentagastrinom za približno 70%, 24 sata nakon doziranja.

Oralna primjena 20 mg omeprazola kod bolesnika sa duodenalnim ulkusom održava vrijednosti pH želuca ≥ 3 tokom prosječno 17 sati od 24-satnog razdoblja.

Kao posljedica smanjene sekrecije želučane kiseline i smanjenog aciditeta želuca, omeprazol u zavisnosti od doze smanjuje/normalizuje izloženost jednjaka želučanoj kiselini kod bolesnika koji imaju gastroezofagealnu refluksnu bolest. Inhibicija sekrecije želučane kiseline je povezana sa površinom ispod krive koncentracija u plazmi/vrijeme (PIK) omeprazola, a ne sa stvarnom koncentracijom u plazmi u datom vremenu.

Prilikom primjene omeprazola tahiflaksija nije primijećena.

Uticaj na *H. pylori*

H. pylori je udružena sa peptičkom ulkusnom bolešću, uključujući i duodenalni ulkus i ulkus želuca.

H. pylori je glavni uzročnik pojave gastritisa. *H. pylori* zajedno sa želučanom kiselinom je glavni uzročnik pojave peptičke ulkusne bolesti. *H. pylori* je glavni uzročnik atrofičnog gastritisa koji je povezan sa povećanim rizikom od razvoja karcinoma želuca.

Eradikacija *H. pylori* sa omeprazolom i antibioticima je povezana sa visokim stepenom izlječenja i dugotrajnom remisijom peptičkog ulkusa.

Ispitivane su dvojne terapije i dokazano je da su manje učinkovite od trojnih terapija. Međutim, dvojna terapija se može razmotriti u slučajevima kod kojih se zbog reakcija preosjetljivosti ne može koristiti trojna terapija.

Ostali efekti povezani sa inhibicijom želučane kiseline

Tokom dugotrajne terapije nešto učestalije su zabilježeni slučajevi pojave cisti želučanih žlijezda. Ove promjene su fiziološka posljedica izražene inhibicije lučenja želučane kiseline, benigne su i čini se da su reverzibilne.

Smanjen aciditet želuca iz bilo kojeg razloga, uključujući i primjenu inhibitora protonske pumpe, povećava broj bakterija u želucu koje su inače prisutne u gastrointestinalnom traktu. Terapija lijekovima koji snižavaju želučanu kiselost vodi blago povećanom riziku od infekcija bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*, a kod hospitaliziranih pacijenata moguće i *Clostridium difficile*.

Tokom liječenja antisekretornim lijekovima rastu vrijednosti serumskog gastrina kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišen nivo CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Dostupni objavljeni podaci ukazuju da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja CgA. Ovo će omogućiti da se nivoi CgA, koji bi mogli biti lažno povišeni nakon terapije inhibitorima protonske pumpe, vrate u raspon referentnih vrijednosti.

Povećani broj ECL (engl. enterochromaffin-like cells) ćelija, vjerovatno povezan s povećanim vrijednostima serumskog gastrina, primijećen je kod nekih bolesnika (i djece i odraslih) tokom dugotrajnog liječenja omeprazolom. Smatra se da ti nalazi nemaju kliničkog značaja.

Pedijatrijska populacija

U nekontrolisanoj studiji provedenoj kod djece (uzrasta 1-16 godina) sa teškim refluksnim ezofagitisom, primjena omeprazola u dozi od 0,7 do 1,4 mg/kg poboljšala je stanje ezofagitisa kod 90 % slučajeva i značajno smanjila simptome refluksne bolesti. U jednostruko slijepoj studiji, djeca uzrasta od 0-24 mjeseca sa klinički dijagnostifikovanom gastroezofagealnom refluksnom bolešću su liječena sa 0.5 mg, 1.0 mg ili 1.5 mg omeprazola po kg tjelesne težine. Učestalost epizoda povraćanja/regurgitacije je smanjena za 50% nakon 8 sedmica terapije bez obzira na dozu.

Eradikacija H. pylori kod djece

Randomizovana, dvostruko slijepa klinička studija (Héliot studija) je pokazala da je omeprazol u kombinaciji sa dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin) bio siguran i efikasan u terapiji *H. pylori* infekcije kod djece oboljele od gastritisa uzrasta od 4 godine i starije: procenat eradikacije *H. pylori*: 74,2% (kod 23 od 31 bolesnika) sa omeprazol + amoksicilin + klaritromicin, u poređenju sa eradikacijom kod 9,4% pacijenata (3 od 32 bolesnika) liječenih kombinacijom amoksicilin + klaritromicin. Međutim nije bilo dokaza o kliničkom poboljšanju dispeptičkih simptoma. Ova studija ne pruža podatke o liječenju djece mlađe od 4 godine.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Omeprazol i omeprazol-magnezijum su nestabilni u kiseloj sredini, i stoga se primjenjuju oralno kao gastrorezistentne granule u kapsulama ili kao tablete. Apsorpcija omeprazola je brza sa postizanjem maksimalne koncentracije u plazmi 1-2 sata nakon primjene doze. Apsorpcija omeprazola se odvija u tankom crijevu i najčešće je potpuna u roku 3-6 sati. Istovremeno uzimanje hrane nema uticaja na bioraspoloživost omeprazola.

Sistemska raspoloživost (bioraspoloživost) kod pojedinačne oralne doze je približno 40%. Poslije ponovljene primjene jednom dnevno, bioraspoloživost raste na približno 60%.

Distribucija

Volumen distribucije kod zdravih dobrovoljaca je približno 0,3 l/kg. Vezivanje omeprazola za proteine plazme je 97%.

Metabolizam

Omeprazol se potpuno metabolizira preko sistema citohroma P450 (CYP). Glavni dio metabolizma je ovisan o polimorfno izraženom CYP2C19, odgovornom za stvaranje hidroksiomeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Ostali dio je ovisan o drugoj specifičnoj izoformi, CYP3A4, odgovornoj za stvaranje omeprazol sulfona. Kao posljedica velikog afiniteta omeprazola za CYP2C19, postoji mogućnost za kompetitivnu inhibiciju i pojavu interakcija među lijekovima koji su supstrati CYP2C19 enzima. Kao posljedica malog afiniteta za CYP3A4, omeprazol ne inhibira metabolizam drugih CYP3A4 supstrata. Nadalje, omeprazol nema inhibitorski efekat na glavne CYP enzime.

Oko 3% bijelaca, kao i 15-20% osoba azijskog porijekla nemaju funkcionalni CYP2C19 enzim i nazivaju se slabi metabolizatori. Kod njih se omeprazol metabolizira uglavnom preko CYP3A4. Poslije ponovljene primjene 20 mg omeprazola jednom dnevno, prosječna vrijednost PIK je bila 5 do 10 puta veća kod ovih pacijenata nego kod osoba koje imaju funkcionalni CYP2C19 enzim (ekstenzivni metabolizatori).

Srednje vrijednosti maksimalnih koncentracija su kod ovih pacijenata bile veće za 3-5 puta. Ovi nalazi nemaju uticaja na doziranje omeprazola.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije omeprazola iz plazme je obično kraće od sat vremena i nakon primjene jedne doze i nakon ponovljene oralne primjene jednom na dan. Omeprazol se potpuno eliminiše iz plazme između doziranja bez tendencije akumuliranja kod doziranja jednom dnevno. Skoro 80% oralne doze omeprazola se izlučuje u obliku metabolita u urin, a ostatak fecesom, primarno nastalom sekrecijom žuči.

Linearnost/nelinearnost

PIK omeprazola se povećava kod ponovljene primjene. Ovaj porast je dozno-zavisan i dovodi do nelinearnog odnosa između doze i površine ispod krive nakon ponovljene primjene. Ova ovisnost o vremenu i dozi je posljedica smanjenog metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa vjerovatno nastalog kao posljedica inhibicije CYP2C19 enzima omeprazolom i/ili njegovim metabolitima (npr. sulfonom). Nije utvrđeno da metaboliti imaju bilo kakav uticaj na nivo želučane sekrecije.

Posebne grupe bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam omeprazola kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre je smanjen, što rezultira porastom PIK-a. Omeprazol nije pokazao tendenciju akumulacije prilikom doziranja jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika omeprazola, uključujući sistemsku bioraspoloživost i brzinu eliminacije, je nepromijenjena kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega.

Stariji bolesnici

Brzina metabolizma je nešto smanjena kod starijih osoba (75-79 godina starosti).

Pedijatrijska populacija

Tokom liječenja preporučenim dozama djece uzrasta 1 godine, zabilježene su slične koncentracije u plazmi kao kod odraslih. Kod djece mlađe od 6 mjeseci, klirens omeprazola je nizak usljed malog kapaciteta za metabolizam omeprazola.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Hiperplazija gastričnih enterohromafinskih (ECL) ćelija i karcinoidni tumori su primijećeni u doživotnim studijama provedenim na pacovima liječenih omeprazolom. Ove promjene su rezultat neprekidne hipergastrinemije nastale kao posljedica inhibicije lučenja želučane kiseline.

Slični nalazi su dobijeni i poslije terapije antagonistima H₂-receptora, inhibitorima protonske pumpe i nakon parcijalne fundektomije. Zbog toga ove promjene nisu posljedica direktnog djelovanja bilo koje aktivne supstance posebno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

saharoza

kukuruzni škrob

prečišćena voda

natrijev lauril sulfat

bezvodni dinatrij fosfat

manitol (E421)

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

talk (E553b)

polisorbat 80 (E433)

titanij dioksid (E171)

Eudragit L30-D55 (kopolimer metakrilne kiseline i etil akrilata (1:1))

Oмотаč kapsule:

Titanij dioksid

Žuti željezo oksid

Indigotine- FD&C Blue2

želatin

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na suhom mjestu pri sobnoj temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakovanju. Nakon svake upotrebe bočicu čvrsto zatvoriti.

Kapsule se moraju upotrijebiti u roku od mjesec dana nakon prvog otvaranja bočice; ostatak lijeka nemojte koristiti nakon što prođe ovaj period.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Bijela, neprozirna HDPE bočica od 30 ml sa bijelim, neprozirnim, polipropilenskim, sigurnosnim zatvaračem za djecu koja sadrži 14 kapsula, upakovana u kartonsku kutiju zajedno sa uputstvom za pacijenta.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima o odlaganju farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

DEVA HOLDING A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No: 1

34303 Küçükçekmece/ İSTANBUL

Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Deva Holding A.Ş.

Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi

Karaağaç Mah. Atatürk Cad. No: 32

Kapaklı/TEKİRDAĞ

Turska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac

Novo Naselje bb, Bistarac

75300 Lukavac

Bosna i Hercegovina

Tel: + 387 35 369 880

Fax: + 387 35 369 875

www.unifarm.ba

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

Demeprazol 20 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6578/20 od 14.07.2021.

Datum revizije sažetka karakteristika lijeka

03.2023