

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

HELICOL

20 mg

gastrorezistentna kapsula tvrda

omeprazol

Pomoćne supstance:

Saharoza 120mg

Manitol 50 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

HELICOL gastrorezistentna kapsula, tvrda 20 mg,

1 gastrorezistentna kapsula sadrži:

Aktivna supstanca: Omeprazol 20 mg

Pomoćne supstance:

Saharoza 120 mg

Manitol 50 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli

- Liječenje ulkusa duodenuma
- Prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa
- Liječenje ulkusa želuca
- Prevenciju relapsa želucačnog ulkusa
- Liječenje peptičkog ulkusa izazvanog *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*), u kombinaciji sa odgovarajućim antibiotikom
- Liječenje duodenalnog i želucačnog ulkusa nastalog kao posljedica primjene nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL)
- Prevencija duodenalnog i želucačnog ulkusa kod pacijenata na terapiji NSAIL koji su pod rizikom
- Liječenje refluksnog ezofagitisa
- Dugotrajna terapija kod pacijenata sa zaliječenim refluksim ezofagitisom
- Liječenje simptoma gastroezofagealne refluksne bolesti;
- Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Djeca preko 1 godine starosti i tjelesne težine ≥ 10 kg:

- Liječenje refluksnog ezofagitisa;

- Simptomatsko liječenje gorušice i regurgitacije želudačne kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti.

Djeca i adolescenti stariji od 4 godine

U kombinaciji sa antibioticima u liječenju duodenalnog ulkusa uzrokovanog od *H.pylori*

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje kod odraslih

Liječenje duodenalnog ulkusa

Preporučena doza u pacijenata s aktivnim duodenalnim ulkusom iznosi 20 mg HELICOL-a, jedanput na dan. Kod većine pacijenata ulkus se u potpunosti zaliječi u toku dvije sedmice. Kod onih pacijenata koji ulkus nije u potpunosti zaliječen u prve dvije sedmice liječenja, terapija se nastavlja još dvije sedmice, te obično dolazi do zaliječenja. Kod pacijenata s duodenalnim ulkusom refraktornim na liječenje, preporučena doza je 40 mg HELICOL-a, jedanput na dan tokom četiri sedmice, što obično dovodi do zaliječenja ulkusa..

Prevenција relapsa duodenalnog ulkusa

Za prevenciju relapsa duodenalnog ulkusa, u pacijenata koji nisu inficirani *H. pylori* ili kad eradikacija *Helicobacter pylori* nije moguća, preporučena doza je 20 mg HELICOL-a, jedanput na dan. U nekih pacijenata i doza od 10 mg može biti dovoljna. U slučaju neuspješnog liječenja, doza se može povećati na 40 mg HELICOL jedan put na dan.

Liječenje ulkusa želuca

Preporučena doza je HELICOL 20 mg jedanput na dan. U većine pacijenata ulkus biva zaliječen u roku od četiri sedmice. U onih pacijenata koji nisu mogli biti potpuno izliječeni u prve četiri sedmice može se nastaviti liječenje još četiri sedmice, kada ulkusi po pravilu bivaju zaliječeni. U pacijenata s želučanim ulkusom refraktornim na liječenje, preporučena doza HELICOL 40 mg jedanput na dan tokom osam sedmica obično dovodi do izlječenja.

Prevenција relapsa ulkusa želuca

Za prevenciju relapsa u pacijenata s želučanim ulkusom refraktornim na liječenje, preporučena doza je 20 mg jedanput na dan. Ako je potrebno, doza se može povećati na HELICOL 40 mg jedanput na dan.

Eradikacija Helicobacter pylori kod bolesti peptičkog ulkusa

Kod eradikacije *Helicobacter pylori*, pri izboru antibiotika bi se trebala uzeti u obzir individualna podnošljivost lijeka od strane pacijenta, kao i usklađenost s nacionalnim, regionalnim i lokalnim modelima rezistencije i terapijskim vodičima.

-HELICOL 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksicilin 1.000 mg, svaki dva puta na dan tokom sedmicu dana ili

- HELICOL 20 mg + klaritromicin 250 mg (ili 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg) ,svaki dva puta na dan sedmicu dana ili

-HELICOL 40 mg, jedanput na dan+ amoksicilin 500 mg i metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili s tinidazolom 500 mg), oba tri puta na dan, tokom jedne sedmice.

Pri svakom navedenom režimu doziranja, ukoliko je pacijent i dalje pozitivan na *H.pylori*, terapija može biti ponovljena.

Liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa nastalog kao posljedica primjene NSAID

Za liječenje želučanog i duodenalnog nastalog kao posljedica primjene NSAID, preporučena terapijska doza je HELICOL 20 mg jedanput na dan. U većine pacijenata, izlječenje se ostvaruje unutar perioda od četiri sedmice. U onih pacijenata koji ne mogu biti potpuno izliječeni u prve četiri sedmice liječenje se nastavlja još četiri sedmice, kada po pravilu bivaju zaliječeni.

Prevenција želučanih i duodenalnih ulkusa kod pacijenata sa povećanim rizikom, koji su na terapiji NSAID

Za prevenciju ulkusa kod pacijenata sa povećanim rizikom (stariji od 60 godina, pacijenata sa ranijom historijom pojave želučanih i duodenalnih ulkusa ili krvarenja iz gornjih partija GIT-a) preporučena doza je HELICOL 20 mg jedanput na dan.

Liječenje refluksnog ezofagitisa

Preporučena doza je HELICOL 20 mg jedanput na dan. U većine pacijenata do zaliječenja dolazi poslije četiri sedmice terapije. U onih pacijenata kojine dođe do zaliječenjaterapija može biti produžena za još četiri sedmice, kada po pravilu dolazi do izlječenje.

U pacijenata s teškim oblikom ezofagitisa, preporučena terapijska doza je HELICOL 40 mg , jedanput na dan, a do izlječenja obično dolazi unutar osam sedmica.

Dugotrajna terapija pacijenata sa zaliječenim refluksim ezofagitisom

Preporučena doza za dugotrajnu terapiju kod pacijenata sa zaliječenim refluksim ezofagitisom je HELICOL 10 mg jedanput na dan. Po potrebi, doza može biti povećana na HELICOL 20-40 mg jedanput na dan.

Liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti

Preporučena doza je HELICOL 20 mg jedanput na dan. Pacijenti mogu zadovoljavajuće reagirati i na terapiju sa 10 mg omeprazola, pa bi se stoga trebalo razmotriti individualno prilagođavanje doze.

Ako se u pacijenta ne ostvari kontrola simptoma, nakon četiri sedmice liječenja s HELICOL 20 mg jedanput na dan, preporučuje se provesti dalje pretrage.

Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma

U pacijenata sa Zollinger-Ellisonovim sindromom, dozu je potrebno individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti onoliko dugo koliko je to klinički indicirano. Preporučena početna doza je HELICOL 60 mg jedanput na dan. U svih pacijenata s teškim oblikom bolesti i neadekvatnim odgovorom na druge režime doziranja postignut je dobar terapijski efekat i kod više od 90% pacijenata i održavan dnevnom dozom HELICOL 20-120 mg. Kada se primjenjuje doza HELICOL-a veća od 80 mg omeprazola na dan, lijek bi trebalo podijeliti u dvije doze

Doziranje kod djece

Djeca starija od 1 godine i s tjelesnom težinom ≥ 10 kg

- *Liječenje refluksnog ezofagitisa*
- *Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti*

Preporuke za doziranje su sljedeće:

Uzrast	Tjelesna težina	Doziranje
≥ 1 godina	10-20 kg	10 mg jedanput na dan. Doza se može povećati do 20 mg 1 dnevno prema potrebi
≥ 2 godine	> 20 kg	20 mg jedanput na dan. Doza se po potrebi može povećati na 40 mg, jedanput na dan.

Refluksni ezofagitis:

Trajanje liječenja je 4-8 sedmica.

Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod gastroezofagealne refluksne bolesti:

Trajanje liječenja je 2-4 sedmice. Ako se kontrola simptoma ne postigne nakon 2-4 sedmice liječenja, u pacijenta je potrebno provesti dalje pretrage.

**Odobreno
ALMBIH
21.4.2020.**

Djeca starija od 4 godine i adolescenti

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacter pylori*

Pri izboru odgovarajuće kombinirane terapije, potrebno je uvažiti službene nacionalne, regionalne i lokalne vodiče, te uzeti u obzir rezistenciju bakterija, trajanje liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana), kao i odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

Liječenje bi trebalo biti pod nadzorom ljekara specijaliste.

Preporuke za doziranje su sljedeće:

Tjelesna težina	Doziranje
15-30 kg	Kombinacija sa dva antibiotika: HELICOL 10 mg, amoksicilin 25 mg/kg tjelesne težine i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine, se svi primjenjuju zajedno dva puta dnevno sadmicu dana.
31-40 kg	Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine (primjenjuju se svi zajedno), dva puta na dan, tokom jedne sedmice.
> 40 kg	Kombinacija s dva antibiotika: omeprazol 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg (primjenjuju se svi zajedno), dva puta na dan, tokom jedne sedmice.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti s oštećenom funkcijom bubrega

U pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2.).

Pacijenti s oštećenom funkcijom jetre

U pacijenata s oštećenom funkcijom jetre, dnevna doza od 10-20 mg može biti dovoljna (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

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

Način primjene

HELICOL kapsule se preporučuju primijeniti ujutro, poželjno na gladan stomak, treba ih progutati cijele, s pola čaše vode. Kapsule se ne smiju žvakati, niti zdrobiti.

Pacijenti koji imaju poteškoće s gutanjem i djeca koja mogu piti ili gutati polučvrstu hranu

Pacijenti mogu otvoriti kapsulu i progutati njen sadržaj s pola čaše vode ili umiješati sadržaj kapsule u blago kiselu tečnost, npr. u voćni sok, kašu od jabuka ili u negaziranu vodu i to progutati. Pacijente treba savjetovati da priređenu mješavinu trebaju primijeniti odmah (ili unutar perioda od 30 minuta), i uvijek je promiješati prije nego što je popiju, te isprati s pola čaše vode.

Alternativno pacijent može da sisa kapsule i proguta njihov sadržaj sa pola čaše vode.

Važno je da se sadržaj kapsule ne žvaće.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na omeprazol, supstituirane benzimidazole i/ili na bilo koji sastojak lijeka Omeprazol, kao i drugi inhibitori protonske pumpe, ne smije se primjenjivati zajedno s nelfinavirom (vidjeti dio 4.5.).

Odobreno
ALMBIH
21.4.2020.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kod postojanja bilo kojeg upozoravajućeg simptoma (npr. značajan nenamjieran gubitak tjelesne težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza ili melena), a kada se sumnja na želučani ulkus ili je on prisutan, potrebno je isključiti malignitet, jer liječenje s omeprazolom može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Ne preporučuje se istovremena primjena atazanavira i inhibitora protonske pumpe (vidjeti dio 4.5.). Ako se procijeni da je kombinacija atazanavira i inhibitora protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pažljivo kliničko praćenje (npr. titra virusa), zajedno s povećanjem doze atazanavira na dozu od 400 mg primijenjeno zajedno sa 100 mg ritonavira; omeprazol se ne bi trebao primjenjivati u dozi većoj od 20 mg.

Omeprazol, kao i svi lijekovi koji djeluju blokirajuće na kiselinu, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) usljed hipo- ili ahlorhidrije. Ovo bi trebalo razmotriti u pacijenata sa smanjenim tjelesnim zalihama vitamina B12 ili s rizičnim faktorima za smanjenu apsorpciju vitamina B12 kod dugotrajne terapije.

Omeprazol je inhibitor CYP2C19. Kada se započinje ili završava liječenje s omeprazolom, trebaju se uzeti u obzir moguće interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Uočena je interakcija između klopidogrela i omeprazola (vidjeti dio 4.5.). Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Zbog opreza, treba izbjegavati istovremenu primjenu omeprazola i klopidogrela.

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

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može voditi do blagog povećanja rizika od pojave gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su Salmonella i Campylobacter (vidjeti dio 5.1.).

Kao i kod svih dugotrajnih liječenja, pogotovo ukoliko je period liječenja duži od jedne godine, pacijenti treba da budu pod stalnim nadzorom ljekara.

Teška hipomagnezija 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 hipomagnezije 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, hipomagnezija se poboljšala nakon primjene nadomjestaka magnezija i prekida primjene inhibitora protonske pumpe.

U pacijenata u kojih se očekuje dugoročno liječenje ili pacijenata koji primjenjuju inhibitore protonske pumpe istovremeno s digoksinom ili s lijekovima koji mogu dovesti do hipomagnezijemije (npr. diuretici), ljekar bi trebao razmotriti mjerenje nivoa magnezija prije početka liječenja s inhibitorima protonske pumpe, kao i periodično tokom liječenja.

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama ili kroz duže vremenske periode, mogu blago povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, predominantno u starijih osoba ili kod prisustva drugih prepoznatih faktora rizika. Opservacione studije upućuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od frakture za 10-40%. Dio tog porasta, može biti posljedica drugih faktora rizika. Pacijenti s povećanim rizikom od osteoporoze trebaju imati njegu u skladu s važećim kliničkim vodičima, kao i adekvatan unos vitamina D i kalcija.

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

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

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

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

Inhibitori protonске pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Omezol 20 mg želučanootporne kapsule. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonске pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonске pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

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

Ostala upozorenja

Ovaj lijek sadrži saharozu i manitol. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ili sa sahara-izomaltaza insuficijencijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

Manitol može imati blagi laksativni efekat.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efekti omeprazola na farmakokinetiku drugih aktivnih supstanci

Aktivne supstance čija apsorpcija ovisi od želučane pH vrijednosti

Smanjena želučana kiselost za vrijeme liječenja s omeprazolom, može povećati ili smanjiti apsorpciju aktivnih supstanci čiji stepen apsorpcije ovisi od pH vrijednosti u želucu.

Nelfinavir, atazanavir

Nivo nelfinavira i atazanavira u plazmi smanjuje se u slučaju istovremene primjene s omeprazolom.

Istovremena primjena omeprazola i nelfinavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Istovremena primjena omeprazola (40 mg, jedanput na dan) smanjuje srednju izloženost nelfinaviru za približno 40%, a srednju izloženost njegovom farmakološki aktivnom M8 metabolitu za približno 75-90%. Interakcija može također uključivati i inhibiciju CYP2C19.

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

Digoksin

Istovremeno liječenje s omeprazolom (20 mg na dan) i digoksinom u zdravih osoba, dovelo je do povećanja bioraspoloživosti digoksina za 10%. Toksičnost digoksina je rijetko zabilježena. Ipak, oprez je potreban kada se omeprazol primjenjuje u visokim dozama u starijih osoba. Potrebno je pojačati terapijsko praćenje digoksina.

Klopidogrel

Rezultati ispitivanja na zdravim osobama, pokazali su farmakokinetičke (PK)/farmakodinamičke (PD) interakciju između klopidogrela (300 mg udarna doza, 75 mg/dan doza održavanja) i omeprazola (80 mg/dan oralno). koja je rezultirala smanjenjem izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosječno 46%, i smanjenjem maksimalne inhibicije (uključujući ADP) agregacije krvnih pločica za prosječno 16%.

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

Druge aktivne supstance

Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola je značajno smanjena, a samim tim i klinička efikasnost može biti oštećena. Potrebno je izbjeći istovremenu primjenu omeprazola s posakonazolom ili s erlotinibom.

Aktivne supstance koje se metaboliziraju putem CYP2C19

Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, glavnog omeprazol metabolizirajućeg enzima. Samim tim, metabolizam istovremeno primijenjenih aktivnih supstanci koje se također metaboliziraju putem CYP2C19 može biti smanjen, a sistemska izloženost ovim supstancama povećana. Primjeri ovakvih lijekova su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam i fenitoin.

Cilostazol

U ukrštenoj studiji, omeprazol koji je primjenjivan u dozi od 40 mg u zdravih osoba, povećao je C_{max} i AUC cilostazola za 18%, odnosno 26%, a jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29%, odnosno 69%.

Fenitoin

Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi tokom prve dvije sedmice nakon uvođenja omeprazola u terapiju. Ako je izvršeno prilagođavanje doze fenitoina, nužno je praćenje i dalje podešavanje doze fenitoina nakon završetka liječenja s omeprazolom.

Nepoznati mehanizam

Sakvinavir

Istovremena primjena omeprazola i sakvinavira/ritonavira dovela je do povećanja nivoa sakvinavira u plazmi za do aproksimativno 70%, što je dobro tolerirano u HIV-pozitivnih pacijenata.

Takrolimus

Zabilježeno je da istovremena primjena omeprazola i takrolimusa povećala nivo takrolimusa u serumu. Potrebno je pojačano praćenje koncentracija takrolimusa, kao i funkcije bubrega (klirens kreatinina), te po potrebi podešavanje doze takrolimusa.

Metotreksat

Pri istovremenoj primjeni s inhibitorima protonske pumpe, u pojedinih pacijenata zabilježeni su povišeni nivoi metotreksata. Ukoliko se primjenjuju veće doze metotreksata, možda bi se trebao razmotriti privremeni prekid primjene omeprazola.

Uticaj drugih aktivnih supstanci na farmakokinetiku omeprazola

Inhibitori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Budući da se omeprazol metabolizira preko CYP2C19 i CYP3A4, aktivne supstance za koje je poznato da inhibiraju CYP2C19 i CYP3A4 (kao što su klaritromicin i vorikonazol), mogu dovesti do povećanih nivoa omeprazola u serumu zbog smanjenja brzine njegovog metaboliziranja. Istovremeno liječenje s vorikonazolom, dovodi do više nego dvostruko veće izloženosti omeprazolu. S obzirom da je podnošljivost visokih doza omeprazola dobra, obično nije potrebno prilagoditi njegovu dozu. Podešavanje doze bi ipak trebalo razmotriti u pacijenata s teškim oštećenjem jetre, kao i u onih u kojih je indicirana dugoročna terapija.

Induktori CYP2C19 i/ili CYP3A4

Aktivne supstance za koje se zna da induciraju CYP2C19 i/ili CYP3A4 (kao što su rifampicin i aktivne supstance iz biljke kantaron), mogu dovesti do smanjenih nivoa omeprazola u serumu zbog povećavanja brzine njegovog metaboliziranja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rezultati tri prospektivne epidemiološke studije (više od 1000 izloženih rezultata), ukazuju da nije bilo neželjenih djelovanja omeprazola na trudnoću, niti na zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Omeprazol se može primjenjivati u toku trudnoće.

Dojenje

Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali je mala vjerovatnoća da će, ukoliko se primjenjuje u terapijskim dozama, imati uticaja na dijete.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama s racemičnom smjesom omeprazola koji je davan oralnim putem, nisu pokazala učinke na plodnost.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama s racemičnom smjesom omeprazola koji je davan oralnim putem, nisu pokazala učinke na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Malo je vjerovatno da će HELICOL uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Mogu se dogoditi neželjene reakcije poput omaglice i smetnji vida (vidjeti dio 4.8.). Oni pacijenti kojima se to dogodi, ne bi trebali upravljati vozilima ili rukovati s mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća neželjena djelovanja omeprazola (1-10% pacijenata) su glavobolja, bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, flatulencija i mučnina/povraćanje.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeće neželjene reakcije bile su identificirane u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka na tržište. Nije pronađeno da je ijedna od neželjenih reakcija bila ovisna o dozi. Niže navedene neželjene reakcije, klasificirane su prema učestalosti javljanja i klasi organskih sistema (*eng. System Organ Class - SOC*). Kategorije učestalosti javljanja neželjenih reakcija su definirane prema sljedećoj konvenciji: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10,000$), nepoznate (ne mogu se utvrditi na osnovu dostupnih podataka).

Organski sistem/učestalost	<u>Neželjeno dejstvo</u>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Rijetko	leukopenija, trombocitopenija
Vrlo rijetke	agranulocitoza, pancitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	
Rijetke	reakcije preosjetljivosti npr. vrućica, angioedem i anafilaktička/šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Rijetke	hiponatrijemija
Nepoznate	Hipomagnezijemija, teška hipomagnezijemija može rezultirati hipokalcijemijom. Hipomagnezijemija također može biti povezana i sa hipokalijemijom
Psihijatrijski poremećaji	
Manje česte	nesanica
Rijetke	agitacija, konfuzija, depresija
Vrlo rijetke	agresija, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	
Česte	glavobolja
Manje česte	omaglica, parestezija, somnolencija
Rijetke	poremećaj okusa
Poremećaji oka	
Rijetke	zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Manje česte	vrtoglavica
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	
Rijetke	bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	
Česte	bol u abdomenu, konstipacija, proljev, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda želuca(dobročudni)
Rijetke	suha usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
Nepoznate	mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i i žuči	
Manje česte	povišene vrijednosti jetrenih enzima
Rijetke	hepatitis sa ili bez žutice
Vrlo rijetke	zatajenje jetre, encefalopatija u pacijenata sa prethodnom teškom bolesti jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje česte	dermatitis, svrbež(pruritus), osip, urtikarija
Rijetke	alopecija, fotosenzitivnost
Vrlo rijetke	multiformi eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza(TEN)
Nepoznate	Subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Manje česte	fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme
Rijetke	artralgija, mijalgija
Vrlo rijetke	mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Rijetke	intersticijalni nefritis
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki	
Vrlo rijetke	ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije namjestu primjene	
Manje česte	opšta slabost, periferni edem

Odobreno
ALMBIH
21.4.2020.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost omeprazola je procjenjivana u ukupno 310-oro djece, uzrasta od 0-16 godina, s bolestima koje uključuju pojačano izlučivanje želučane kiseline. Postoje ograničeni podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene terapije održavanja s omeprazolom u 46-oro djece, tokom kliničkog ispitivanja za teški erozivni ezofagitis koje je trajalo do 749 dana. Profil neželjenih događaja bio je uglavnom isti kao u odraslih, u kratkoročnom, kao i dugoročnom liječenju. Nema dugoročnih podataka vezanih uz efekte terapije omeprazolom na pubertet i rast. o ef

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka 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 s omeprazolom u ljudi. U literaturi su opisane doze i do 560 mg, a zaprimljeni su i rijetki izvještaji o primijenjenim pojedinačnim oralnim dozama koje su dosezale i do 2400 mg (120 puta više od uobičajene preporučene kliničke doze). Prijavljeni su mučnina, povraćanje, omaglica, bol u trbuhu, proljev i glavobolja. U pojedinačnim slučajevima, još su opisane i apatija, depresija i zbunjenost. Opisani simptomi bili su prolazni, a ozbiljan ishod nije zabilježen. Stepent eliminacije lijeka bio je nepromijenjen (kinetika prvog reda) s povećanim dozama. Liječenje, ukoliko je potrebno, je simptomsko.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina:
ATC OZNAKA:

inhibitori protosnke pumpe
A02BC01

Odobreno
ALMBIH
21.4.2020.

Mehanizam djelovanja

Omeprazol je racemična mješavina dva enantiomera koja smanjuje sekreciju želučane kiseline. On je specifični inhibitor protonske pumpe u parijetalnim ćelijama. Omeprazol primijenjen jedanput na dan, djeluje brzo i omogućava reverzibilnu inhibiciju sekrecije želučane kiseline.

Omeprazol je slaba baza koja biva koncentrirana i pretvorena u aktivan oblik, u jako kiseloj sredini intracelularnih kanalića unutar parijetalne ćelije, gdje omeprazol inhibira enzim H⁺ K⁺-ATP-azu (protonsku pumpu). Ovaj uticaj omeprazola na posljednju fazu procesa stvaranja želučane kiseline je ovisan o dozi, pri čemu se ostvaruje izrazito uspješna inhibicija kako bazalne, tako i stimulirane sekrecije kiseline, bez obzira na stimulus.

Farmakodinamički efekti

Svi primijećeni farmakodinamički efekti mogu biti objašnjeni putem djelovanja omeprazola na sekreciju želučane kiseline.

Uticaj na sekreciju želučane kiseline

Oralno doziranje omeprazola 20 mg jedanput na dan, obezbjeđuje brzo i efikasnu inhibiciju dnevne i noćne sekrecije želučane kiseline, s maksimalnim učinkom koji se ostvaruje unutar perioda od 4 dana od početka liječenja. U pacijenata s duodenalnim ulkusom, s dozom od 20 mg omeprazola se održava prosječno smanjenje, od najmanje 80%, 24-satnog želučanog aciditeta, s prosječnim smanjenjem od oko 70% maksimuma stvaranja želučane kiseline nakon stimulacije s pentagastrinom, 24 sata nakon primjene doze omeprazola.

U pacijenata s duodenalnim ulkusom, oralna doza od 20 mg omeprazola održava intragastrični pH \geq 3, u trajanju od prosječno 17 sati u 24-satnom periodu.

Kao posljedica smanjene sekrecije želučane kiseline i smanjenog aciditeta želuca, a u ovisnosti od doze, omeprazol smanjuje/normalizuje izloženost jednjaka želučanoj kiselini u pacijenata koji imaju gastroezofagealnu refluksnu bolest.

Inhibicija sekrecije želučane kiseline je u korelaciji s površinom ispod krivulje koncentracija-vrijeme (PIK) omeprazola, a ne sa stvarnom koncentracijom u plazmi u datom vremenu.

Nije uočena tahifilaksija tokom liječenja s omeprazolom.

Efekt na Helicobacter pylori

Helicobacter pylori je povezana s peptičkom ulkusnom bolešću, uključujući duodenalnu i želučanu ulkusnu bolest. *Helicobacter pylori* je glavni faktor u razvoju gastritisa. *Helicobacter pylori* zajedno sa želučanom kiselinom su glavni faktori u razvoju peptičke ulkusne bolesti. *Helicobacter pylori* je glavni faktor u razvoju atrofijskog gastritisa, koji je povezan s povećanim rizikom od razvoja karcinoma želuca.

Eradikacija *Helicobacter pylori* s omeprazolom i antimikrobicima je povezana s visokim stopama izlječenja i dugoročne remisije peptičkih ulkusa. Ispitivanjima je ustanovljeno da su dvojne terapije manje uspješne od trojnih terapija. Međutim, dvojne terapije se mogu razmotriti u slučajevima kada poznata preosjetljivost onemogućava primjenu bilo koje trojne kombinacije.

Ostali efekti smanjenog lučenja želudačne kiseline

Za vrijeme dugoročnog liječenja s omeprazolom, prijavljen je donekle povećan broj čista želudačnih žlijezda. Ove promjene su fiziološka posljedica izražene inhibicije sekrecije kiseline, benigne su i izgleda da su reverzibilne.

Smanjena želučana kiselost iz bilo kojeg razloga, uključujući i zbog primjene inhibitora protonske pumpe, u želucu povećava broj bakterija koje su normalno prisutne u gastrointestinalnom traktu. Terapija s lijekovima koji smanjuju želučanu kiselost, može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* infekcije.

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 sa povišenom razinom gastrina u serumu, zabilježen je u djece i odraslih tijekom dugotrajne terapije omeprazolom. Ovaj nalaz se ne smatra klinički relevantnim

Podaci kod pedijatrijskih bolesnika

U nekontroliranoj studiji sprovedenoj u djece (uzrast od 1 do 16 godina) s teškim refleksnim ezofagitisom, omeprazol u dozama od 0,7 do 1,4 mg/kg, poboljšava stepen ezofagitisa u 90% slučajeva i signifikantno smanjuje simptome refluksa. U jednostruko slijepoj studiji, djeca uzrasta od 0 do 24 mjeseca s klinički dijagnosticiranom gastroezofagealnom refleksnom bolesti, liječena su s 0,5, 1 ili 1,5 mg/kg omeprazola. Učestalost epizoda povraćanja/regurgitacije smanjena je za 50%, nakon 8 sedmica tretmana, neovisno od doze omeprazola.

Eradikacija *Helicobacter pylori* u djece

Randomizirana, dvostruko slijepa studija (Héliot studija) je dovela je do zaključka, da je omeprazol u kombinaciji s dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin), siguran i efikasan u liječenju *Helicobacter pylori* infekcije, u djece uzrasta 4 godine i starije, koja imaju gastritis: stopa eradikacije *Helicobacter pylori* 74,2% (u 23 od 31 pacijenta) uz kombinaciju omeprazol + amoksicilin + klaritromicin, u odnosu na 9,4% (u 3 od 32 pacijenta) uz kombinaciju amoksicilin + klaritromicin. Međutim, nije bilo dokaza o bilo kakvoj kliničkoj dobrobiti u odnosu na dispeptičke simptome. Ova studija ne pruža nikakve informacije za djecu mlađu od 4 godine.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Omeprazol je nestabilan u kiselom mediju, pa se iz tog razloga primjenjuju oralno u obliku želučano-otpornih granula u kapsulama. Apsorpcija omeprazola je brza, s postizanjem vršne koncentracije u plazmi približno 1-2 sata nakon primjene sa. Apsorpcija omeprazola se događa u tankom crijevu i obično se završi unutar perioda od 3 do 6 sati.

. Sistemska raspoloživost (bioraspoloživost) omeprazola iz pojedinačne oralne doze iznosi približno 40%. Nakon ponovljene primjene lijeka s režimom jedanput na dan, bioraspoloživost se povećava na oko 60%.

Distribucija

Prividni volumen distribucije u zdravih pojedinaca iznosi približno 0,3 l/kg tjelesne težine. Vežanje omeprazola za proteine plazme iznosi 97%.

Metabolizam

Omeprazol se u potpunosti metabolizira putem sistema citohrom P450 (CYP). Glavni dio metabolizma je ovisan o polimorfnom izoenzimu CYP2C19, koji je odgovoran za stvaranje hidroksimeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Ostali dio je ovisan o drugom specifičnom izoenzimu, CYP3A4, koji je odgovoran za stvaranje omeprazolsulfona. Kao posljedica visokog afiniteta omeprazola prema izoenzimu CYP2C19, moguća je kompetitivna inhibicija i metaboličke interakcije s drugim supstratima za CYP2C19. Međutim, zbog malog afiniteta za CYP3A4 je da omeprazol nema potencijal za inhibiranje metabolizma drugih CYP3A4 supstrata. Pored toga, omeprazol nema inhibitorni učinak na glavne CYP enzime.

Približno 3% bijelaca, kao i 15-20% osoba azijskog porijekla, nemaju funkcionalan CYP2C19 enzim i nazivaju se slabi metabolizeri. U njih se omeprazol metabolizira uglavnom preko CYP3A4. Poslije ponovljene primjene 20 mg omeprazola, jedanput na dan, prosječna vrijednost površine ispod koncentracijske krivulje (AUC), bila je 5-10 puta veća u slabih metabolizera, nego u osoba koje imaju funkcionalan CYP2C19 enzim (ekstenzivni metabolizeri). Srednje vrijednosti vršnih plazmatskih koncentracija, također su bile za 3-5 puta veće. Ovi nalazi ne utiču na doziranje omeprazola.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije omeprazola iz plazme je obično kraći od jednog sata, nakon pojedinačnog i ponavljenog oralnog doziranja, jedanput na dan. Omeprazol se potpuno eliminira iz plazme između dvije uzastopne doze, bez tendencije akumulacije, prilikom doziranja jedanput na dan. Skoro 80% oralne doze omeprazola se izlučuje urinom u formi metabolita, a ostatak fecesom, predominantno kroz sekreciju žuči.

Linearnost/nelinearnost

Vrijednost AUC omeprazola se povećava kod ponavljene primjene. Ovo povećanje je dozno-ovisno, bez linearne povezanosti između doze i površine ispod koncentracijske krivulje, nakon ponavljene primjene. Ova ovisnost o vremenu i dozi, posljedica je smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa, vjerovatno usljed inhibicije CYP2C19 enzima s omeprazolom i/ili s njegovim metabolitima (npr. sa sulfonom).

Niti ijedan metabolit ne utiče na sekreciju želučane kiseline. Posebne

grupe pacijenata

Oštećenje jetre

Metabolizam omeprazola u pacijenata s jetrenom disfunkcijom je oštećen, pa rezultira porastom PIK vrijednosti. Omeprazol nije pokazao tendenciju akumulacije uz doziranje jedanput na dan.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika omeprazola, uključujući i sistemsku bioraspodivnost i stepen eliminacije, nepromijenjeni su u pacijenata s reduciranom funkcijom bubrega.

Stariji pacijenti

Stopa metabolizma je nešto reducirana u starijih osoba (u dobi od 75-79 godina).

Pedijatrijska populacija

Tokom liječenja s preporučenim dozama djece starije od 1 godine, ostvarene su plazmatske koncentracije lijeka slične kao i u odraslih. U djece mlađe od 6 mjeseci, klirens omeprazola je smanjen zbog smanjenog metabolizma omeprazola.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti primjene

Gastrična hiperplazija enterohromafinih (ECL) ćelija i karcinoidi, uočeni su u doživotnim studijama na štakorima tretiranim s omeprazolom. Ove promjene rezultat su trajne hipergastrinemije nastale usljed inhibicije kiseline. Slične promjene su dobivene i nakon terapije s antagonistima H2-receptora, inhibitorima protonske pumpe i nakon parcijalne fundektomije. Dakle, ove promjene nisu posljedica direktnog djelovanja bilo koje pojedinačne aktivne supstance.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- manitol,
- saharoza,
- natrijum lauril sulfat,
- dinatrijum hidrogen fosfat,
- kalcijum karbonat,
- hidroksi propil metil celuloza E5,
- hidroksi propil metil celuloza HP55,
- cetil alkohol,
- titanijum dioksid,
- natrijum metil paraben,
- natrijum propil paraben,
- aceton,
- izopropil alkohol,
- želatinske kapsule.

6.2. Inkompatibilnosti

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

HELICOL kapsule čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Kutija lijeka sa 14 kapsula, tvrdih od 20 mg omeprazola u HDPE pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac b.b.

75300 Lukavac

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET

HELICOL, gastorozistentna kapsula tvrda, 14x20 mg:04-07.3-2-327/15 od 10.03.2015. godine