

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### TARGET PLUS

gastrorezistentna kapsula, tvrda  
20 mg  
*omeprazol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 20 mg omeprazola.  
Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.  
Tvrde, želatinske kapsule sa tijelom roze boje i kapom braon boje, ispunjene bijelim do skoro bijelim acidorezistentnim peletama.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Target plus kapsule indikovane su kod:

Odraslih za:

- liječenje duodenalnog ulkusa,
- prevenciju recidiva duodenalnog ulkusa,
- liječenje želučnog ulkusa,
- prevenciju recidiva želučnog ulkusa,
- eradikaciju *Helicobacter pylori* kod bolesti peptičkog ulkusa, u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima,
- liječenje duodenalnog i želučnog ulkusa povezanog s primjenom NSAIL-a,
- prevenciju duodenalnog i želučnog ulkusa povezanog s primjenom NSAIL-a kod pacijenata s rizikom,
- liječenje refluksnog ezofagitisa,
- dugoročno zbrinjavanje pacijenata s izliječenim refluksnim ezofagitisom,
- liječenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolesti i
- liječenje *Zolinger-Elisonovog sindroma*.

Primjena kod djece

*Djeca koja imaju više od godinu dana i  $\geq 10$  kg*

- liječenje refluks ezofagitisa i
- simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod bolesti *gastroezofagealnog refluksa*.

*Djeca koja imaju više od četiri godine i adolescenti*

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje kod odraslih

*Liječenje duodenalnog ulkusa*

Preporučena doza kod pacijenata sa aktivnim duodenalnim ulkusom je Target plus 20 mg jednom dnevno. Kod većine pacijenata izlječenje se javlja u roku od dvije sedmice. Za one pacijente koji nisu u potpunosti bili izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično javlja u toku sljedeće dvije sedmice

terapije. Kod pacijenata sa slabo reagujućim duodenalnim ulkusom preporučuje se Target plus 40 mg jednom dnevno i izlječenje se obično postiže u roku od četiri sedmice.

#### *Prevenција recidiva duodenalnog ulkusa*

Za sprječavanje recidiva duodenalnog ulkusa kod *H. pylori* - negativnih pacijenata ili kada eradikacija *H. pylori* nije moguća, preporučena doza je 20 mg lijeka Target plus jednom dnevno. Kod nekih pacijenata niža doza može biti dovoljna. U slučaju neuspjeha terapije, doza se može povećati do 40 mg.

#### *Liječenje želudačnog ulkusa*

Preporučena doza je 20 mg lijeka Target plus jednom dnevno. Kod većine pacijenata izlječenje se javlja u roku od četiri sedmice. Za one pacijente koji ne budu u potpunosti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično javlja u toku naredne četiri sedmice terapije. Kod pacijenata sa slabo reagujućim želudačnim ulkusom preporučuje se Target plus 40 mg jednom dnevno i izlječenje se obično postiže u roku od osam sedmica.

#### *Prevenција recidiva želudačnog ulkusa*

Za sprečavanje recidiva kod pacijenata sa slabo reagujućim želudačnim ulkusom, preporučena doza je 20 mg lijeka Target plus jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati do 40 mg lijeka Target plus jedanput dnevno.

#### *Eradikacija Helicobacter pylori kod bolesti peptičkog ulkusa*

Za eradikaciju *H. Pylori* izbor antibiotika treba biti prema individualnoj toleranciji na lijek svakog pacijenta, i treba biti u skladu s nacionalnim, regionalnim i lokalnim informacijama o rezistentnosti i vodičem liječenja.

- Target plus 20 mg + klaritromicin 500 mg + amoksisilin 1.000 mg, svaki dva puta dnevno za jednu sedmicu ili
- Target plus 20 mg + klaritromicin 250 mg (alternativno 500 mg) + metronidazol 400 mg (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), svaki dva puta dnevno za jednu sedmicu ili
- Target plus 40 mg jednom dnevno sa amoksisilinom 500 mg i 400 mg metronidazola (ili 500 mg ili tinidazol 500 mg), oba tri puta dnevno za jednu sedmicu.

U svakom režimu, ako je pacijent i dalje *H. pylori* pozitivan, liječenje se može ponoviti.

#### *Liječenje duodenalnog i želudačnog ulkusa povezanim sa primjenom NSAID-a*

Za liječenje duodenalnog i želudačnog ulkusa povezanog sa primjenom NSAID-a, preporučena doza je 20 mg lijeka Target plus jednom dnevno. Kod većine pacijenata izlječenje se javlja u roku od četiri sedmice. Za one pacijente koji ne mogu u potpunosti biti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično javlja tokom naredne četiri sedmice terapije.

#### *Prevenција NSAID-povezanih ulkusa želuca i duodenuma kod pacijenata sa rizikom*

Za prevenciju NSAID-povezanih ulkusa želuca ili duodenuma kod pacijenata sa rizikom (starost > 60 godina, anamneza za prethodne ulkuse želuca i duodenuma, anamneza za prethodno krvarenje u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta) preporučena doza je 20 mg lijeka Target plus jednom dnevno.

#### *Liječenje refleksnog ezofagitisa*

Preporučena doza je 20 mg lijeka Target plus jednom dnevno. Kod većine pacijenata izlječenje se javlja u roku od četiri sedmice. Za one pacijente koji ne mogu u potpunosti biti izliječeni nakon početne terapije, izlječenje se obično javlja tokom naredne četiri sedmice terapije.

Kod pacijenata sa teškim ezofagitisom preporučuje se Target plus 40 mg jednom dnevno i izlječenje se obično postiže u roku od osam sedmica.

#### *Liječenje simptomatske gastroezofagealne refleksne bolesti*

Preporučena doza je 20 mg lijeka Target plus dnevno. Pacijenti mogu odgovoriti adekvatno i na nižu dozu, a time je potrebno uzeti u obzir individualno prilagođavanje doze.

Ako kontrola simptoma nije postignuta nakon četiri sedmice liječenja sa lijekom Target plus 20 mg dnevno, preporučuju se dalje pretrage.

#### *Liječenje Zollinger-Elisonovog sindroma*

Kod pacijenata sa *Zollinger-Elisonovim sindromom* dozu treba individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti onoliko koliko je klinički indikivano. Preporučena početna doza je 60 mg lijeka Target plus dnevno. Svi

pacijenti sa teškom bolešću i neadekvatnim odgovorom na druge terapije bili su efikasno kontrolisani i više od 90% pacijenata zadržalo se na dozi održavanja lijeka Target plus 20 mg do 120 mg dnevno. Kada je doza veća od 80 mg lijeka Target plus dnevno, dozu treba podijeliti i dati dva puta dnevno.

#### Doziranje kod djece

##### Djeca koja imaju više od godinu dana i $\geq 10$ kg

*Liječenje refluks ezofagitisa i simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod bolesti gastroezofagealnog refluksa*

Preporuke za doziranje su sljedeće:

Uzrast	Tjelesna masa	Doziranje
$\geq 2$ godine	$> 20$ kg	20 mg jedanput dnevno; doza se može povećati do 40 mg jedanput dnevno ako je potrebno

*Refluksni ezofagitis:* trajanje liječenja je četiri do osam sedmica.

*Simptomatsko liječenje žgaravice i regurgitacije kiseline kod bolesti gastroezofagealnog refluksa:* trajanje liječenja je dvije do četiri sedmice. Ako kontrola simptoma nije postignuta nakon dvije do četiri sedmice liječenja, preporučuju se dalje pretrage.

##### Djeca koja imaju više od četiri godine i adolescenti

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

Prilikom odabira odgovarajuće kombinovane terapije, treba razmotriti nacionalne, regionalne i lokalne informacije za bakterijske rezistencije, trajanje liječenja (najčešće sedam dana, ali ponekad i do 14 dana), i odgovarajuće korištenje antibakterijskih lijekova.

Terapija treba da bude pod nadzorom stručnjaka.

Preporuke za doziranje su sljedeće:

Tjelesna masa	Doziranje
31 kg do 40 kg	kombinacija sa dva antibiotika: Target plus 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne mase; svi lijekovi se primjenjuju zajedno dva puta dnevno u trajanju od jedne sedmice
$> 40$ kg	kombinacija sa dva antibiotika: Target plus 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg; svi lijekovi se primjenjuju zajedno dva puta dnevno u trajanju od jedne sedmice

##### Posebne populacije

##### Oštećenje bubrežne funkcije

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (pogledati dio 5.2).

##### Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem jetrine funkcije dnevna doza od 20 mg može biti dovoljna (pogledati dio 5.2).

##### Stariji pacijenti (> 65 godina)

Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih osoba (pogledati dio 5.2).

##### Način primjene

Preporučuje se da se Target plus kapsule uzimaju ujutro, progutati cijele sa vodom (pola čaše). Kapsule se ne smiju žvakati ili lomiti.

*Za pacijente koji imaju probleme sa gutanjem i za djecu koja mogu da piju ili gutaju polučvrstu hranu* Pacijenti mogu otvoriti kapsulu i sadržaj kapsule progutati sa vodom (pola čaše) ili nakon miješanja

sadržaja u lagano kiseloj tekućini, npr. voćni sok ili sok od jabuke, ili negazirana voda. Pacijente treba savjetovati da disperziju treba uzeti odmah (ili u roku od 30 minuta) i uvijek treba promiješati prije pijenja i isprati s vodom (polu čaše).

Dodatno, pacijenti mogu cuclati i gutati kuglice kapsule sa vodom (polu čaše).

NEMOJTE KORISTITI mlijeko ili gaziranu vodu. Obložene pelete se ne smiju žvakati.

#### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na omeprazol, supstancije benzimidazole ili druge sastojke lijeka (navedene u dijelu 6.1) i
- omeprazol kao i ostali inhibitori protonske pumpe (IPP) ne smiju se koristiti istovremeno sa nelfinavirom (pogledati dio 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U prisustvu bilo kojeg alarmnog simptoma (npr. značajan nenamjerni gubitak tjelesne mase, rekurentno povraćanje, disfagija, hematemeza ili melena), kada se sumnja ili postoji čir na želucu, malignost treba isključiti, jer liječenje može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Ne preporučuje se istovremena primjena inhibitora protonske pumpe sa atazanavirom (pogledati dio 4.5). Ako se procijeni da je kombinacija atazanavira sa inhibitorom protonske pumpe neizbježno potrebna, preporučuje se strog klinički nadzor (npr. virus) u kombinaciji sa povećanjem doze atazanavira do 400 mg sa 100 mg ritonavira, a doza omeprazola ne smije biti veća od 20 mg.

Omeprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipohidrije ili ahlorhidrije. To treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenom rezervom vitamina B12 ili faktore rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12 pri dugoročnoj terapiji.

Omeprazol je CYP2C19 inhibitor. Kada počinju ili završavaju liječenja sa omeprazolom, potencijal za interakcije sa lijekovima koji se metabolizuju putem CYP2C19 treba uzeti u obzir. Poznata je interakcija između klopidogrela i omeprazola (pogledati dio 4.5). Klinički značaj te interakcije je neizvjestan. Kao mjera opreza, istovremenu primjenu omeprazola i klopidogrela treba izbjegavati.

Teška hipomagnezija je prijavljena kod pacijenata liječenih inhibitorima protonske pumpe (PPI) kao omeprazol za najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva za godinu dana. Ozbiljne manifestacije hipomagnezije kao što su umor, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije mogu se javiti, ali oni mogu početi podmuklo i zbog toga se mogu lako zanemariti. Kod najugroženijih pacijenata, hipomagnezija se može poboljšati nakon dodatka magnezijuma i prekid primjene PPI.

Za pacijente za koje se očekuje da će biti na produženom liječenju ili koji uzimaju PPI sa digoksinom ili lijekovima koji mogu izazvati hipomagneziju (npr. diuretici), zdravstveni radnici trebaju razmotriti mjerenje vrijednosti magnezijuma prije početka terapije sa PPI i periodično tokom liječenja.

U vezi sa liječenjem omeprazolom prijavljena su teška neželjena djelovanja na koži (SCAR) sa vrlo rijetkom i rijetkom učestalošću koja uključuju *Stevens-Johnsonov sindrom* (SJS), *toksičnu epidermalnu nekrolizu* (TEN), reakciju na lijekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i *akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu* (AGEP) i koja mogu biti opasna po život ili fatalna.

Inhibitori protonske pumpe, pogotovo ako se koriste u visokim dozama i tokom dužeg trajanja (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od frakture kuka, ručnog zgloba i kičme, pretežno kod starijih osoba ili u prisustvu drugih priznatih faktora rizika. Opservacijske studije pokazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od nastanka frakture od 10-40%. Neka od ovih povećanja mogu biti zbog drugih faktora rizika. Pacijenti sa rizikom od osteoporoze treba da dobiju njegu u skladu sa trenutnim kliničkih smjernicama i treba da imaju adekvatan unos vitamina D i kalcijuma.

##### *Subakutni kožni lupus eritematosus (SCLE)*

Inhibitori protonske pumpe u vrlo rijetkim slučajevima su povezani sa SCLE. Ako dođe do oštećenja, posebno u područjima kože izloženim suncu, praćeni artralgijom, pacijent treba odmah zatražiti medicinsku pomoć i zdravstveni radnik treba da razmotri prekid terapije lijekom Target plus. SCLE nakon prethodnog liječenja s inhibitorima protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE i kod drugih inhibitora protonske pumpe.

Oštećenje funkcije bubrega U bolesnika koji su uzimali omeprazol uočena je pojava akutnog tubulointersticijskog nefritisa (TIN) koji se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja omeprazolom (vidjeti dio 4.8). Akutni tubulointersticijski nefritis može progredirati do zatajenja bubrega. U slučaju sumnje na TIN, potrebno je prekinuti primjenu omeprazola i što prije započeti odgovarajuće liječenje

#### *Interferencija sa laboratorijskim testovima*

Povećane vrijednosti Hromogranina A (CgA) mogu ometati ispitivanje za otkrivanje neuroendokrinih tumora. Da bi izbjegli ove smetnje, terapiju omeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (pogledati dio 5.1). Ako se vrijednosti CgA i gastrina ne vrate u okvir referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti nakon 14 dana po prekidu terapije inhibitorima protonske pumpe.

Kod neke djece sa hroničnim bolestima može biti potrebno dugotrajno liječenje, iako to nije preporučljivo. Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* i kod hospitaliziranih pacijenata moguća je infekcija sa *Clostridium difficile* (pogledati dio 5.1).

Kao i u svim dugoročnim terapijama, posebno kada je liječenje duže od godinu dana, pacijent treba biti pod redovnim nadzorom.

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

Lijek Target plus sadrži saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### **Efekti omeprazola na farmakokinetiku drugih aktivnih supstanci**

###### *Aktivne supstance s apsorpcijom zavisnom od pH vrijednosti*

Smanjena kiselost u želucu u toku liječenja sa omeprazolom može povećati ili smanjiti apsorpciju aktivnih supstanci čija apsorpcija zavisi od želudačnog pH.

###### *Nelfinavir, atazanavir*

Plazmatske vrijednosti nelfinavira i atazanavira su smanjene ako se primjenjuju istovremeno sa omeprazolom. Istovremena primjena omeprazola sa nelfinavirom je kontraindikovana (pogledati dio 4.3). Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) smanjila je srednju nelfinavir izloženosti za približno 40%, a srednja izloženost farmakološki aktivnog metabolita M8 za približno 75% do 90%. Interakcija takođe može uključivati CYP2C19 inhibiciju.

Ne preporučuje se istovremena primjena omeprazola sa atazanavirom (pogledati dio 4.4). Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) i atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg kod zdravih dobrovoljaca rezultirala je sniženjem od 75% od atazanavir izloženosti. Povećanje doza atazanavira do 400 mg nije nadoknadilo uticaj omeprazola na atazanavir izloženosti. Istovremena primjena omeprazola (20 mg jednom dnevno) s atazanavirom 400 mg/ritonavir 100 mg kod zdravih dobrovoljaca rezultirala je sniženjem od oko 30% u atazanavir izloženosti u odnosu na atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno.

###### *Digoksin*

Istovremeno liječenje sa omeprazolom (20 mg dnevno) i digoksinom kod zdravih osoba povećava bioraspoloživost digoksina za 10%. Toksičnost digoksina je rijetko bila prijavljena. Međutim, oprez je potreban kada se omeprazol daje starijim pacijentima u visokim dozama. Terapijsko praćenje lijeka digoksina treba biti pojačano.

###### *Klopidogrel*

Rezultati iz ispitivanja kod zdravih ispitanika su pokazali farmakokinetičku (PK)/farmakodinamsku (PD) interakciju između klopidogrela (300 mg udarna doza/75 mg dnevno doza održavanja) i omeprazol (80 mg p.o. dnevno) dovodi do smanjenja izloženosti aktivnog metabolita klopidogrela u prosjeku za 46%, i do smanjene maksimalne inhibicije (ADP inducirane) agregacije trombocita u prosjeku za 16%.

Nedosljedne podatke o kliničkim implikacijama ove PK/PD interakcije u smislu velikih kardiovaskularnih pojava zabilježene su u opservacijskim i kliničkim studijama. Kao mjera opreza, istovremena primjena omeprazola i klopidogrela treba se izbjegavati (pogledati dio 4.4).

#### *Ostale aktivne supstance*

Apsorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola i itrakonazola znatno je smanjena, a time i klinička efikasnost može biti umanjena. Istovremenu primjenu posakonazola i erlotiniba treba izbjegavati.

#### *Aktivne supstance metabolizovane sa CYP2C19*

Omeprazol je umjereni inhibitor CYP2C19, glavni enzim za metabolizovanje omeprazola. Tako, metabolizam pridružne aktivne supstance takođe metabolizovane putem CYP2C19, može biti smanjen, a sistemsko izlaganje tim supstancama povećano. Primjeri takvih lijekova su R-varfarin i drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam i fenitoin.

#### *Cilostazol*

Omeprazol je u dvostruko slijepoj studiji bio primijenjen u dozi od 40 mg na zdravim ispitanicima, povećao je  $C_{max}$  i PIK za cilostazol za 18%, odnosno 26%, a za jedan od njegovih aktivnih metabolita za 29%, odnosno 69%.

#### *Fenitoin*

Preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi u toku prve dvije sedmice nakon početka liječenja sa omeprazolom, i ako je doza fenitoina prilagođena, praćenje i dalje prilagođavanje doze trebalo bi utvrditi nakon završetka liječenja omeprazolom.

#### Nepoznati mehanizam

##### *Sakvinavir*

Istovremena primjena omeprazola i sakvinavir/ritonavir rezultirala je povećanjem plazmatskih vrijednosti do oko 70% za sakvinavir povezan sa dobrom podnošljivošću kod HIV pozitivnih pacijenata.

##### *Takrolimus*

Zabilježeno je da istovremena primjena omeprazola povećava serumske vrijednosti takrolimusa. Pojačano praćenje koncentracija takrolimusa, kao i funkcije bubrega (klirens kreatinina), treba izvesti, i doziranje takrolimusa prilagoditi ako je potrebno.

##### *Metotreksat*

Kada se metotreksat primjenjuje zajedno sa inhibitorom protonske pumpe, nivo metotreksata kod nekih pacijenata može da se poveća. Ukoliko se metotreksat primjenjuje u visokim dozama može biti potreban privremeni prekid terapije omeprazolom.

#### **Efekti drugih aktivnih supstanci na farmakokinetiku omeprazola**

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

Budući da se omeprazol metabolizuje putem CYP3A4 i CYP2C19, aktivnih supstanci poznatih da inhibiraju CYP3A4 ili CYP2C19 (kao što su klaritromicin i vorikonazol) mogu dovesti do povećanja koncentracije omeprazola u serumu preko smanjenja stope metabolizma omeprazola. Pridružno liječenje vorikonazolom rezultiralo je izloženost omeprazola veću od udvostručene. Budući da se visoke doze omeprazola dobro tolerišu, prilagođavanje doze omeprazola se generalno ne zahtijeva. Međutim, prilagođavanje doze treba razmotriti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre i ako je dugoročno liječenje indikivano.

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

Aktivne supstance za koje se zna da indukuju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oboje (kao rifampicin i kantaron) mogu dovesti do smanjenja koncentracije omeprazola u serumu povećanjem stope metabolizma omeprazola.

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

##### Trudnoća

Rezultati od tri prospektivne epidemiološke studije (više od 1.000 izloženih ishoda) pokazuju da nema štetnih efekata omeprazola na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorodenčeta. Omeprazol se može koristiti u toku trudnoće.

#### Dojenje

Omeprazol se izlučuje u majčino mlijeko, ali vjerovatno neće uticati na dijete kada se koristi u terapijskim dozama.

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama sa racemičnom mješavinom omeprazola, primjenjene oralnim putem ne ukazuju na efekte u odnosu na plodnost.

### **4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Lijek Target plus vjerovatno neće uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama. Neželjena djelovanja kao što su vrtoglavica i vizuelne smetnje mogu se pojaviti (pogledati dio 4.8). Ako se šta od toga javi, ne bi trebalo da se vozi ili upravlja mašinama.

### **4.8 Neželjena djelovanja**

#### Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešća neželjena djelovanja (1% do 10% pacijenata) su glavobolja, bolovi u stomaku, zatvor, proliv, nadutost i mučnina/povraćanje.

U vezi sa liječenjem omeprazolom prijavljena su teška neželjena djelovanja na koži (SCAR) koja uključuju

*Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (pogledati dio 4.4.).*

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeća neželjena djelovanja su identifikovana ili su suspektna prema kliničkim i postmarketinškim ispitivanjima za omeprazol. Nijedno nije dozno zavisno. Neželjena djelovanja koja su prijavljena u nastavku kategorizovana su prema MedDRA konvenciji učestalosti i prema organskim sistemima. Učestalost neželjenih dejstava je definisana kao: vrlo često ( $\geq 10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1.000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $> 1/10.000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

SOC/učestalost	Neželjeno dejstvo
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
rijetko:	leukopenija, trombocitopenija
vrlo rijetko:	agranulocitoza, pancitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
rijetko:	reakcije preosjetljivosti, npr. groznica, angioedem i anafilaktičke reakcije/šok
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
rijetko:	hiponatremija
nepoznato:	hipomagnezemija; teška hipomagnezemija može dovesti do hipokalcemije. hipomagnezemija isto tako može biti praćena hipokalemijom.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	

povremeno:	insomnija
rijetko:	agitacija, zbunjenost, depresija
vrlo rijetko:	agresija, halucinacije
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
često:	glavobolja
povremeno:	vrtoглаvica, parestezija, somnolencija
rijetko:	poremećaj okusa
<b>Poremećaji oka</b>	
rijetko:	zamućen vid
<b>Poremećaji uva i labirinta</b>	
povremeno:	vertigo
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
rijetko:	bronhospazam
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
često:	bolovi u stomaku, zatvor, proliv, nadutost, mučnina/povraćanje, polipi žlijezda u fundusu (benigni)
rijetko:	suva usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
nepoznato:	mikroskopski kolitis
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
povremeno:	povećani enzimi jetre
rijetko:	hepatitis sa žuticom ili bez nje
vrlo rijetko:	zatajenje jetre, encefalopatija kod pacijenata s već postojećom bolesti jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
povremeno:	dermatitis, pruritus, osip, urtikarija
rijetko:	alopecija, fotosenzitivnost, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
vrlo rijetko:	eritema multiforme, <i>Stivens-Džonsonov sindrom</i> , toksička epidermalna nekroliza (TEN)
nepoznato	subakutni kožni lupus eritematozus (pogledati dio 4.4)



<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Povremeno:	frakture kuka, ručnog zgloba ili kičme
rijetko:	artralgija, mialgija
vrlo rijetko:	mišićna slabost
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
rijetko:	Tubulointersticijski nefritis (s mogućom progresijom do zatajenja bubrega)
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	
vrlo rijetko:	ginekomastija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
povremeno:	malaksalost, periferne edeme
rijetko:	povećano znojenje

#### Pedijatrijska populacija

Bezbjednost omeprazola procijenjena je na ukupno 310 djece, uzrasta od rođenja do 16 godina, sa kiselinom - povezanom bolešću. Postoje ograničeni podaci o dugoročnoj bezbjednosti od 46 djece koja su primila terapiju održavanja omeprazola u toku kliničkih studija za terapiju teškog erozivnog ezofagitisa do 749 dana. Profil pojave štetnih dejstava uglavnom je isti kao i za odrasle i tokom kratkog, kao i dugotrajnog liječenja. Nema dugoročnih podataka o efektima liječenja omeprazolom na pubertet i rast.

#### **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 bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se može naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Postoje ograničene informacije o efektima predoziranja omeprazolom kod ljudi. U literaturi su opisane doze do 560 mg, a ima povremenih izvještaja gdje su jednom oralne doze dostigle do 2.400 mg omeprazola (120 puta veća od uobičajene kliničke doze). Prijavljene su mučnina, povraćanje, vrtoglavica, bol u stomaku, proliv, glavobolja. Takođe, u jednom slučaju su opisane apatija, depresija i konfuzija. Opisani simptomi su prolazni, a nijedan ozbiljan ishod nije bio prijavljen. Step en eliminacije je nepromijenjen (kinetika prvog reda) sa povećanim dozama. Liječenje je simptomatsko, ako je potrebno.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

*Farmakoterapijska grupa:* inhibitor protonske pumpe  
*Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC):* A02BC01

#### Mehanizam djelovanja

Omeprazol, racemična mješavina dva enantiomera smanjuje lučenje želudačne kiseline kroz visoko cilijane mehanizme djelovanja. To je specifičan inhibitor kiseline pumpe u parijetalnim ćelijama. Brzo djeluje i pruža kontrolu putem reverzibilne inhibicije lučenja želudačne kiseline s doziranjem jednom dnevno.

Omeprazol je slaba baza, a koncentrisan je i pretvara se u aktivni oblik u izrazito kiseloj sredini intracelularnih kanalića u parijetalnim ćelijama, gdje inhibira enzim H + K + ATPaze kiseline pumpe. Ovaj efekt zadnjeg koraka u procesu formiranja želudačne kiseline zavisi od doze i pruža visoko efikasnu inhibiciju oba načina lučenja kiseline u želucu, i bazalno lučenje kiseline i stimulisano sekreciju kiseline, bez obzira na stimulaciju.

#### Farmakodinamički efekti

Svi zabilježeni farmakodinamički efekti mogu biti objašnjeni efektom omeprazola na sekreciju kiseline.

#### *Uticaj na lučenje želudačne kiseline*

Oralno doziranje omeprazola jednom dnevno osigurava brzu i efikasnu inhibiciju dnevnog i noćnog lučenja želudačne kiseline, postićući maksimalni efekat u roku od četiri dana liječenja. Doziranje sa 20 mg omeprazola, znači da se intragastrična kiselost smanjuje od najmanje 80% tokom 24 sata, tada se održava kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom, sa srednjim smanjenjem kiselosti nakon stimulacije pentagastrinom za oko 70%, 24 sata nakon doziranja.

Kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom, oralna doza omeprazola od 20 mg održava intragastrični pH 3 za vrijeme od 17 sati u toku 24-časovnog perioda.

Kao posljedica smanjenja lučenja kiseline i intragastrične kiselosti, omeprazol dozno-zavisno smanjuje/normalizuje izloženost kiseline jednaka kod pacijenata sa bolešću gastroezofagealnog refluksa. Inhibicija lučenja kiseline odnosi se na područje ispod krivulje plazmatskih koncentracija/vrijeme (PIK) za omeprazol, a ne na stvarne koncentracije u plazmi u određenom trenutku.

Nije zabilježena tahifilaksija u toku liječenja sa omeprazolom.

#### *Uticaj na H. pylori*

*H. pylori* je povezan sa bolešću peptičkog ulkusa, uključujući i duodenalni i želudačni ulkus. *H. pylori* je glavni faktor u razvoju gastritisa. *H. pylori* zajedno sa želudačnom kiselinom su glavni faktori u razvoju bolesti peptičkog ulkusa. *H. pylori* je glavni faktor u razvoju atrofičkog gastritisa koji je povezan sa povećanim rizikom za razvoj karcinoma želuca.

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

Ispitano je i utvrđeno da je dvostruka terapija manje efikasna od trostruke terapije. Međutim, dvostruka terapija se može uzeti u obzir u slučajevima gdje poznata preosjetljivost isključuje upotrebu bilo kojeg lijeka u trostrukim kombinacijama.

#### *Ostali efekti koji se odnose na inhibiciju kiseline*

U toku dugotrajnog liječenja primijećena je povećana učestalost želudačne žljezdane ciste. Ove promjene su fiziološka posljedica izražene inhibicije lučenja kiseline, benigni su i reverzibilni.

Smanjena želudačna kiselost zbog svih sredstava, uključujući i inhibitore protonske pumpe, povećava želudačni broj bakterija normalno prisutnih u probavnom sistemu. Liječenje lijekovima koji smanjuju kiselinu može dovesti do povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija, kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* i kod hospitalizovanih pacijenata moguća je infekcija sa *Clostridium difficile*. Tokom terapije antisekretirnim lijekovima dolazi do porasta gastrina u serumu kao odgovor na smanjenu sekreciju kiseline. Takođe se hromogranin A (CgA) povećava zbog smanjene želudačne kiselosti. Povećane vrijednosti CgA mogu ometati ispitivanja za otkrivanje neuroendokrinih tumora. Podaci iz literature indiciraju da primjenu inhibitora protonske pumpe treba prekinuti između pet dana i dvije sedmice prije mjerenja CgA. Ovo je kako bi se omogućilo da vrijednosti CgA koji bi mogli biti lažno povišeni nakon terapije s PPI, da se vrate u referentni raspon.

Kod nekih pacijenata (i djece i odraslih) tokom dugotrajnog liječenja omeprazolom primjećen je povećan broj ECL ćelija, koji je vjerovatno povezan sa povećanim nivoima gastrina u serumu. Smatra se da nalazi nemaju klinički značaj.

#### Pedijatrijska upotreba

U nekontrolisanim studijama kod djece (od rođenja do 16 godina) sa teškim refluks ezofagitom, omeprazol u dozama od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg poboljšava nivo ezofagitisa u 90% slučajeva i značajno smanjuje simptome refluksa. U jednostruko slijepoj studiji, djeca uzrasta od rođenja do dvije godine s klinički dijagnostifikovanom bolešću gastroezofagealnog refluksa tretirana su sa 0,5 mg omeprazol/kg, 1 mg omeprazol/kg ili 1,5 mg omeprazol/kg. Učestalost povraćanja/epizoda regurgitacije smanjena je za 50% nakon osam sedmica liječenja bez obzira na dozu.

#### *Eradikacija H. pylori kod djece*

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom istraživanju (*Heliotova studija*) zaključeno je da je omeprazol u kombinaciji sa dva antibiotika (amoksicilin i klaritromicin) bio bezbjedan i efikasan kod djece sa gastritisom koja imaju više od četiri godine u liječenju *H. pylori* infekcije: stepen eradikacije *H. pylori* 74,2% (23/31 pacijenata) sa omeprazol + amoksicilin + klaritromicin u odnosu na 9,4% (3/32 pacijenata) sa amoksicilin + klaritromicin. Međutim, nema dokaza o bilo kakvoj kliničkoj koristi sa obzirom na simptome dispepsije. Ova studija ne podržava bilo kakve informacije za djecu mlađu od četiri godine.

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

### *Apsorpcija*

Omeprazol i omeprazol-magnezijum su acido-labilni i zbog toga se oralno primjenjuju u obliku gastrorezistentne granule u kapsulama ili tabletama. Apsorpcija omeprazola je brza, a maksimalne koncentracije u plazmi javljaju se oko jednog do dva sata nakon doze. Apsorpcija omeprazola odvija se u tankom crijevu i obično je dovršena u roku od tri do šest sati. Pridruženi unos hrane ne utiče na bioraspoloživost. Sistemska raspoloživost (bioraspoloživost) iz jedne oralne doze omeprazola je oko 40%. Nakon ponavljane primjene jedanput dnevno, bioraspoloživost se povećava na oko 60%.

### *Raspodjela*

Vidljivi volumen raspodjele kod zdravih ispitanika je oko 0,3 l/kg tjelesne mase. Omeprazol je 97% vezan za proteine plazme.

### *Metabolizam*

Omeprazol se potpuno metabolizuje putem sistema citohroma P450 (CYP). Najveći dio njegovog metabolizma zavisi od polimorfizma enzima CYP2C19, odgovoran za formiranje hidroksiomeprazola, glavnog metabolita u plazmi. Preostali dio zavisi od drugog određenog izooblika, CYP3A4 odgovoran za formiranje omeprazol-sulfona. Kao posljedica visokog afiniteta omeprazola za CYP2C19, postoji potencijal za konkurentnu inhibiciju metaboličkih i lijek-lijek interakcije sa drugim supstratima za CYP2C19. Međutim, zbog niskog afiniteta za CYP3A4, omeprazol nema potencijal da inhibira metabolizam drugih CYP3A4 supstrata. Osim toga, omeprazolu nedostaje inhibitorni efekat na glavnom CYP enzimu.

Oko 3% stanovništva Kavkaza i 15% do 20% azijske populacije nedostaje funkcionalni CYP2C19 enzim i nazivaju se slabi metabolizeri. Kod takvih pojedinaca metabolizam omeprazola vjerovatno je pospješivan uglavnom po CYP3A4. Nakon ponavljane jedanput dnevno primjene 20 mg omeprazola, srednji PIK je pet do deset puta veći kod slabih metabolizera nego kod ispitanika koji imaju funkcionalni CYP2C19 enzim (brzi metabolizeri). Srednje maksimalne koncentracije u plazmi su takođe veće, za tri do pet puta. Ovi rezultati nemaju uticaja na doziranje omeprazola.

### *Eliminacija*

Poluživot eliminacije omeprazola u plazmi je obično kraći od jednog sata i nakon jednokratne i nakon ponovljene oralne doze jednom dnevno. Omeprazol se potpuno eliminiše iz plazme između doza bez tendencije za akumulaciju u toku primjene jednom dnevno. Gotovo 80% oralne doze se izlučuje kao metaboliti u urinu, a ostatak u feces, prije svega porijeklom iz žuči.

Linearnost/nelinearnost

PIK omeprazola raste sa ponavljanom primjenom. Ovo povećanje zavisi od doze i rezultira nelinearnim odnosom doza PIK nakon ponavljane primjene. Ova zavisnost od doze i vremena je zbog metabolizma prvog prolaza kroz jetru i sistemskog klirensa vjerovatno uzrokovana inhibicijom enzima CYP2C19 od omeprazol i/ili njegovog metabolita (npr. sulfona).

Nije utvrđen metabolit koji ima bilo kakav uticaj na lučenje želudačne kiseline.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Metabolizam omeprazola kod pacijenata s jetrinom disfunkcijom je oslabljen, što rezultira povećanjem PIK. Omeprazol ne pokazuje tendenciju da se akumulira sa doziranjem jednom dnevno.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika omeprazola, uključujući i sistemsku bioraspodivnost i stepen eliminacije, ostaju nepromijenjeni kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega.

##### *Stariji pacijenti*

Procenat metabolizma omeprazola nešto je smanjen kod starijih pacijenata (75-79 godina).

##### *Pedijatrijski pacijenti*

U toku liječenja preporučenim dozama za djecu uzrasta od godinu dana, slične koncentracije u plazmi bile su dobijene u odnosu na odrasle. Kod djece mlađe od šest mjeseci, klirens omeprazola je nizak zbog niskog kapaciteta za metabolizovanje omeprazola.

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene**

Hiperplazija želudačnih ECL ćelija i karcinoidi, uočeni su u cjeloživotnoj studiji kod pacova tretiranih sa omeprazolom. Ove promjene su rezultat stalne hipergastrinemije sekundarne zbog kiselinske inhibicije. Slični rezultati su napravljeni nakon terapije s H<sub>2</sub>-antagonistima, inhibitorima protonske pumpe i nakon djelimične fundektomije. Dakle, ove promjene nisu od direktnog efekta svake pojedinačne aktivne supstance.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

Dvije (2) godine.

Rok trajanja nakon prvog otvaranja: mjesec dana.

*Ne smije se primjenjivati nakon isteka roka trajanja, koji je jasno označen na pakovanju.*

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

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

14 kapsula u smeđoj staklenoj bočici s aluminijskim zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu sa 14 kapsula uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

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

Nakon svake upotrebe bočicu treba dobro zatvoriti.

Desikant (sredstvo za zaštitu od vlage), koji se nalazi u bočici zajedno sa kapsulama, nije lijek i ne smije se gutati.

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

### **7. PROIZVOĐAČ**

#### **PROIZVOĐAČ**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO, BiH

Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO

Igmanska 5a, Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

### **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-1178/22 od 29.11.2022. godine

### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

15.11.2023. g.