

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ortanol 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 20 mg omeprazolu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje max. 39,67 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Enterosolventní tvrdé tobolky bílé barvy velikost 4, uvnitř bílé až světle hnědé pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba bez porady s lékařem

Ortanol je indikován k léčbě příznaků refluxu (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace) u dospělých.

Léčba na doporučení a pod dohledem lékaře

Dospělí

- léčbě duodenálních vředů
- prevenci relapsu duodenálních vředů
- léčbě žaludečních vředů
- prevenci relapsu žaludečních vředů
- Eradikaci *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby v kombinaci s vhodnými antibiotiky
- léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID
- prevenci žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů
- léčbě refluxní ezofagitidy
- dlouhodobé léčbě pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou
- léčbě symptomatické refluxní choroby jícnu
- léčbě Zollingerova-Ellisonova syndromu

Děti

Děti starší než 1 rok a s tělesnou hmotností ≥ 10 kg

- léčba refluxní ezofagitidy
- symptomatická léčba pálení žáhy a kyselá regurgitace u refluxní choroby jícnu

Děti starší než 4 roky a dospívající

- léčba duodenálních vředů způsobených *H. pylori* v kombinaci s antibiotiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba bez porady s lékařem

Dávkování u dospělých

Léčba refluxu

Doporučená dávka k léčbě příznaků refluxu (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace) je 20 mg jednou denně po dobu 14 dnů.

V některých případech je třeba tobolky užívat po dobu 2–3 po sobě následujících dnů, aby došlo ke zlepšení příznaků.

U většiny pacientů dojde k úplnému ústupu symptomů pálení žáhy v průběhu 7 dnů. Jakmile dojde k úplnému ústupu symptomů, léčba má být ukončena.

Léčba na doporučení a pod dohledem lékaře

Dávkování u dospělých

Léčba duodenálních vředů

Doporučená dávka u pacientů s aktivním duodenálním vředem je Ortanol 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení vředové léze do dvou týdnů. U pacientů, u kterých nenastalo úplné zhojení po počáteční léčbě, dojde ke zhojení během dalších dvou týdnů léčby. U pacientů se špatně reagujícím duodenálním vředem se doporučuje Ortanol 40 mg jednou denně a ke zhojení obvykle dojde v průběhu čtyř týdnů.

Prevence relapsu duodenálních vředů

K prevenci relapsu duodenálního vředu u pacientů *H. pylori* negativních nebo v případě, že eradikace *H. pylori* není možná, se doporučuje podávat Ortanol 20 mg jednou denně. U některých pacientů může být dostatečná dávka 10 mg. Pokud léčba selže, dávka může být zvýšena na 40 mg.

Léčba žaludečních vředů

Doporučená dávka je Ortanol 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení v průběhu čtyř týdnů. U pacientů, u kterých nenastalo úplné zhojení po počáteční léčbě, obvykle dojde ke zhojení v průběhu dalších čtyř týdnů léčby. U pacientů se špatně reagujícím žaludečním vředem se doporučuje Ortanol 40 mg jednou denně a ke zhojení obvykle dojde v průběhu osmi týdnů.

Prevence relapsu žaludečních vředů

Doporučená dávka k prevenci relapsu u pacientů se špatně reagujícím žaludečním vředem je Ortanol 20 mg jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na Ortanol 40 mg jednou denně.

Eradikace H. pylori u vředové choroby

Výběr antibiotika k eradikaci H. pylori má respektovat individuální snášenlivost pacientem a národní, regionální či místní úroveň rezistence a doporučení pro léčbu.

- Ortanol 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicilin 1 000 mg, vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne
nebo
- Ortanol 20 mg + clarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne
nebo
- Ortanol 40 mg jednou denně a amoxicilin 500 mg a metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše třikrát denně po dobu jednoho týdne.

Léčba může být u všech režimů zopakována, pokud je pacient dále H. pylori pozitivní.

Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID

Doporučená dávka k léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID je Ortanol 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení v průběhu čtyř týdnů. U pacientů, u kterých nedošlo k úplnému zhojení po počáteční léčbě, dojde obvykle ke zhojení v průběhu dalších čtyř týdnů léčby.

Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů

K prevenci žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů (věk > 60, předešlá anamnéza žaludečních a duodenálních vředů, předešlá anamnéza krvácení do horní části zažívacího traktu) je doporučena dávka Ortanol 20 mg jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka je Ortanol 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení v průběhu čtyř týdnů. U pacientů, u kterých nedošlo k úplnému zhojení po počáteční léčbě, dojde obvykle ke zhojení v průběhu dalších čtyř týdnů léčby.

U pacientů s těžkou refluxní ezofagitidou se doporučuje Ortanol 40 mg jednou denně a ke zhojení dojde obvykle v průběhu osmi týdnů.

Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou

Doporučená dávka k dlouhodobé léčbě pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou je Ortanol 10 mg jednou denně. Pokud je třeba, lze dávku zvýšit na Ortanol 20-40 mg jednou denně.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je Ortanol 20 mg denně. Pacienti mohou dobře reagovat na 10 mg denně, a proto je potřeba upravit dávku individuálně.

Pokud není dosaženo kontroly symptomů po čtyřech týdnech podávání Ortanol 20 mg denně, doporučuje se provést další vyšetření.

Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu

Dávkování je třeba individuálně přizpůsobit a pokračovat v léčbě, dokud je klinicky indikována. Doporučené počáteční dávkování je Ortanol 60 mg denně. Všichni nemocní s těžkou formou nemoci, kteří nedostatečně reagovali na jiné léčebné postupy, byli účinně léčeni a ve více než 90 % případů udržování v remisi dávkami Ortanol 20-120 mg denně. Při denní dávce vyšší než 80 mg je vhodné dávku rozdělit na dvě denní dávky.

Dávkování u dětí

Děti starší než 1 rok a s tělesnou hmotností ≥ 10 kg

Léčba refluxní ezofagitidy

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu

Doporučení k dávkování je následující:

Věk	Hmotnost	Dávkování
≥ 1 rok	10-20 kg	10 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 20 mg jednou denně, pokud je třeba.
≥ 2 roky	> 20 kg	20 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně, pokud je třeba.

Refluxní ezofagitida: doba léčby je 4 až 8 týdnů.

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu: doba léčby je 2 až 4 týdny. Pokud není dosaženo kontroly symptomů po 2-4 týdnech léčby, pacienti mají být dále vyšetřeni.

Děti starší než 4 roky a dospívající

*Léčba duodenálních vředů způsobených *H. pylori**

Při výběru vhodné kombinací léčby je třeba vzít v úvahu oficiální národní, regionální a místní doporučení k bakteriální rezistenci, trvání léčby (nejčastěji 7 dnů, ale někdy až 14 dnů) a správné použití antibakteriálních látek.

Léčba má být vedena lékařem specialistou.

Doporučení k dávkování jsou následující:

Hmotnost	Dávkování
15-30 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: Ortanol 10 mg, amoxicilin 25 mg/kg tělesné hmotnosti a clarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.

31-40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: Ortanol 20 mg, amoxicilin 750 mg a clarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.
> 40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: Ortanol 20 mg, amoxicilin 1 g a clarithromycin 500 mg vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být dostatečná denní dávka 10 až 20 mg (viz bod 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Způsob podání

Ortanol tobolky se doporučuje podávat ráno, raději mimo jídlo, spolknout celé a zapít polovinou sklenice vody. Tobolky se nesmí kousat nebo drtit.

Pacienti, kteří mají obtíže s polykáním a děti, které umějí pít nebo polykat polotuhou stravou

Pacienti mohou tobolku otevřít, spolknout obsah a zapít polovinou sklenice vody nebo rozmíchat obsah v mírně kyselé tekutině, např. ovocné šťávě nebo jablečném moštu, nebo ve vodě prosté oxidu uhličitého. Pacienty je třeba poučit, že tuto disperzi je třeba ihned vypít (nebo během 30 minut) a vždy zamíchat těsně před pitím a sklenici ještě jednou vypláchnout vodou a obsah vypít.

Alternativně může pacient nechat tobolku nabobtnat v polovině sklenice vody a pelety spolknout. Enterosolventní pelety se nesmí kousat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Omeprazol se nesmí, podobně jako jiné inhibitory protonové pumpy (PPIs), podávat současně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V přítomnosti alarmujících symptomů, jako je např. významná ztráta tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza nebo meléna, a při podezření na žaludeční vřed nebo přítomnosti žaludečního vředu je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může zmírňovat příznaky onemocnění a oddálit stanovení diagnózy.

Souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné podávání atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy nevyhnutelné, doporučuje se provádět

klinické monitorování (tj. množství virových částic) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg omeprazolu nemá být překračována.

Omeprazol, stejně jako všechna léčiva inhibující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B₁₂ (cyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. Tuto okolnost je třeba mít na paměti u pacientů se sníženými zásobami nebo rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B₁₂ při dlouhodobé léčbě.

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Když se zahajuje nebo ukončuje léčba omeprazolem, je třeba brát v úvahu možnost interakcí s léčivy metabolizovanými CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopido-grelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. K prevenci tohoto rizika se nedoporučuje souběžné podávání omeprazolu a klopido-grelu.

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella* a *Campylobacter* (viz bod 5.1).

Podobně jako u každé dlouhodobé léčby, zvláště pokud doba léčby přesahuje 1 rok, mají být pacienti pravidelně kontrolováni.

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnezémie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezémie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými látkami, které mohou působit hypomagnezémii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být adekvátně léčeni a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení přípravku Ortanol. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Interference s laboratorními testy na neuroendokrinní tumory

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Ortanol přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušování léčby inhibitory protonové pumpy.

Porucha renální funkce

U pacientů užívajících omeprazol byl pozorován výskyt akutní tubulointersticiální nefritidy (TIN), která se může objevit kdykoli během léčby omeprazolem (viz bod 4.8). Akutní tubulointersticiální nefritida může progredovat až do renálního selhání.

V případě podezření na TIN má být podávání omeprazolu přerušeno a okamžitě zahájena příslušná léčba.

Přípravek Ortanol obsahuje sacharosu a sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné enterosolventní tvrdé tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Léčba bez porady s lékařem:

Pacienti s dlouhodobými problémy s trávením nebo pálením žáhy mají navštěvovat v pravidelných intervalech lékaře. Zvláště pacienti starší než 55 let, kteří denně užívají některé volně prodejné léky k léčbě poruchy trávení nebo pálení žáhy mají informovat svého lékaře nebo lékárníka.

Pacienti mají být poučeni, aby žádali o radu lékaře, pokud:

- měli žaludeční vřed nebo podstoupili operaci zažívacího traktu.
- se léčí po dobu 4 a více týdnů pro příznaky poruchy trávení nebo pálení žáhy.
- mají žloutenku nebo závažnou poruchu funkce jater.
- jsou starší než 55 let a příznaky jsou nové nebo se v poslední době změnily.

Pacienti nemají užívat omeprazol jako preventivní léčivo.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Léčivé látky s absorpcí závislou na pH

Snížená žaludeční acidita v průběhu léčby omeprazolem může zvyšovat nebo snižovat absorpci léčivých látek s absorpcí závislou na žaludečním pH.

Nelfinavir, atazanavir

Plazmatické hladiny nelfinaviru a atazanaviru jsou při současném podávání s omeprazolem sníženy.

Souběžné podávání omeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz bod 4.3). Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrnou expozici nelfinaviru o asi 40 % a průměrná expozice farmakologicky aktivnímu metabolitu M8 byla snížena o asi 75 až 90 %. Tato interakce může zahrnovat i inhibici CYP2C19.

Souběžné podávání omeprazolu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4). Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k 75% snížení expozice atazanaviru. Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci vlivu omeprazolu na expozici atazanaviru. Současné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo ke snížení expozice atazanaviru o asi 30 % ve srovnání s podáním atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně.

Digoxin

Souběžné podávání omeprazolu (20 mg denně) a digoxinu zdravým dobrovolníkům zvýšilo biologickou dostupnost digoxinu o 10 %. Vzácně byla hlášena toxicita digoxinu. Je třeba opatrnosti, pokud je omeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Monitorování terapeutických hladin digoxinu má být zintenzivněno.

Klopidogrel

Ve zkřížené klinické studii byl podáván klopidogrel 300 mg zahajovací dávka a dále 75 mg/den) samotný a s omeprazolem (80 mg ve stejnou dobu jako klopidogrel) po dobu 5 dní. Expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu byla snížena o 46 % (den 1) a 42 % (den 5), pokud byl klopidogrel podáván spolu s omeprazolem. Průměrná inhibice agregace krevních destiček (IPA) byla snížena o 47 % (24 hodin) a 30 % (den 5), pokud byl klopidogrel podáván spolu s omeprazolem. V jiné studii bylo prokázáno, že podávání klopidogrelu a omeprazolu v odlišnou dobu nevede k odstranění interakce, která je pravděpodobně vyvolána inhibičním vlivem omeprazolu na CYP2C19. Z observačních a klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje klinicky závažných kardiovaskulárních událostí ve vztahu k těmto farmakokinetickým/farmakodynamickým interakcím.

Jiné léčivé látky

Absorpce posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významně snížena, a tedy klinická účinnost může být ovlivněna. V případě posakonazolu a erlotinibu má být souběžné podávání vyloučeno.

Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibitorem CYP2C19, hlavního enzymu v metabolismu omeprazolu. Metabolismus současně podávaných léčivých látek metabolizovaných CYP2C19 může být tedy snížen a systémová expozice těmto látkám zvýšena. Příklady takových látek jsou R-warfarin a jiní antagonisté vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoin.

Cilostazol

Omeprazol v dávce 40 mg podávaný zdravým dobrovolníkům ve zkřížené studii zvyšoval hodnotu C_{max} a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 % a hodnoty jednoho z aktivních metabolitů o 29 %, resp. 69 %.

Fenytoin

Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu v průběhu prvních dvou týdnů po zahájení léčby omeprazolem a pokud je upravována dávka fenytoinu. Monitorování a úprava dávky je nutná po ukončení léčby omeprazolem.

Neznámý mechanismus

Sachinavir

Současné podávání omeprazolu a sachinaviru/ritonaviru vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací sachinaviru o asi 70 % spojené s dobrou tolerancí HIV-pozitivními pacienty.

Takrolimus

Souběžné podávání omeprazolu vedlo ke zvýšení sérových koncentrací takrolimu. Na místě je zesílené

monitorování koncentrací takrolimu a renálních funkcí (clearance kreatininu), pokud je nutné, je třeba upravit dávkování takrolimu.

Methotrexát

U některých pacientů byly hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu během současného podávání s inhibitory protonové pumpy. Pokud je methotrexát podáván ve vysokých dávkách, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby omeprazolem.

Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Vzhledem k tomu, že omeprazol je metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, léčivé látky známé jako inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 (např. clarithromycin a vorikonazol) mohou zvyšovat sérové koncentrace omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu. Souběžná léčba vorikonazolem vedla ke zdvojnásobení expozice omeprazolu. Vzhledem k tomu, že vysoké dávky omeprazolu byly dobře tolerovány, není obecně nutné upravovat dávku omeprazolu. O úpravě dávky je však třeba uvažovat u pacientů se závažným poškozením funkce jater, a pokud je indikována dlouhodobá léčba.

Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Léčivé látky známé jako induktory CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo obou (např. rifampicin a Třezalka tečkovaná) mohou snižovat sérové koncentrace omeprazolu zvýšením rychlosti metabolismu omeprazolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Výsledky tří prospektivních epidemiologických studií (více než 1000 expozic) ukazují, že omeprazol nemá nežádoucí účinky na průběh těhotenství nebo na zdraví plodu a novorozence. Omeprazol lze užívat v průběhu těhotenství.

Kojení

Omeprazol je vylučován do lidského mateřského mléka, ale je nepravděpodobné, že by ovlivňoval kojence při užívání doporučených dávek.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ortanol pravděpodobně neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se objevit nežádoucí účinky jako závratě a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky (1 až 10 % pacientů) jsou bolest hlavy, bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení a polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní).

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v poregistračním období. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četností a třídy orgánových systémů (SOC). Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

SOC/frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné:	Hyponatrémie
Není známo:	Hypomagnezémie (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Nespavost
Vzácné:	Agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné:	Agrese, halucinace
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závratě, parestézie, ospalost
Vzácné:	Poruchy chuti
Poruchy oka	
Vzácné:	Neostré vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné:	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)

Vzácné:	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza, mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s již existující poruchou jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	Dermatitida, svědění, rash, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita
Velmi vzácné:	Multiformní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo:	subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4).
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	Fraktury celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)
Vzácné:	Bolest kloubů, bolest svalů
Velmi vzácné:	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné:	Tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné:	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Nevolnost, periferní edémy
Vzácné:	Zvýšené pocení

Pediatrická populace

Bezpečnost omeprazolu byla hodnocena na celkem 310 dětech ve věku 0 až 16 let s poruchou kyselé žaludeční sekrece. Existují pouze omezené bezpečnostní údaje při dlouhodobém užívání u 46 dětí, kterým byl v klinickém hodnocení dlouhodobě podáván omeprazol k léčbě těžké erozivní ezofagitidy po dobu až 749 dnů. Profil nežádoucích účinků byl obecně stejný jako u dospělých při krátkodobé i dlouhodobé léčbě. Neexistují dlouhodobé údaje o vlivu podávání omeprazolu na průběh puberty a růst.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:
www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Existují pouze omezené informace o vlivu předávkování omeprazolem u lidí. V literatuře je popsána aplikace dávek až 560 mg a výjimečně byly hlášeny případy, kdy jednotlivá perorální dávka dosáhla až 2400 mg omeprazolu (tj. 120krát vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byla hlášena nauzea, zvracení, závratě, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojediněle byla popisována apatie, deprese a zmatenost.

Příznaky předávkování byly přechodné a nebyly hlášeny žádné závažné klinické následky předávkování. Rychlost eliminace farmaka u vyšších dávek (kinetika prvního řádu) zůstává nezměněna. Léčba, pokud je třeba, je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC01

Mechanismus účinku

Omeprazol, racemická směs dvou enantiomerů snižuje vysoce selektivním mechanismem sekreci žaludeční kyseliny. Omeprazol je specifickým inhibitorem protonové pumpy v parietální buňce. Účinkuje rychle a reverzibilní kontroly žaludeční kyselá sekrece lze dosáhnout při podávání jednou denně.

Omeprazol je slabou bází a je koncentrován a konvertován na aktivní formu ve vysoce kyselém prostředí intracelulárních kanálků parietální buňky. Zde inhibuje enzym H⁺,K⁺-ATPázu - protonovou pumpu). Tento účinek na konečný stupeň tvorby žaludeční kyseliny je závislý na dávce a umožňuje vysoce účinnou inhibici jak bazální, tak stimulované sekrece žaludeční kyseliny bez ohledu na vyvolávající podnět.

Farmakodynamické účinky

Všechny farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na žaludeční sekreci.

Účinky na kyselou žaludeční sekreci

Perorální podání omeprazolu jednou denně umožňuje rychlou a účinnou inhibici denní i noční sekrece žaludeční kyseliny s maximálním účinkem po 4 dnech léčby. Jednorázovým podáním omeprazolu 20 mg je dosaženo průměrně alespoň 80 % snížení 24hodinové žaludeční acidity u pacientů s duodenálním vředem a průměrného snížení maximální sekrece po stimulaci pentagastrinem asi o 70 %; měřeno 24 hodin po aplikaci.

Perorální podání omeprazolu 20 mg jednou denně pacientům s duodenálním vředem udržuje žaludeční

pH \geq 3 v průměru po dobu 17 hodin v rámci 24hodinového intervalu.

U pacientů s refluxní chorobou jícnu omeprazol snižuje/normalizuje v závislosti na dávce expozici jícnu kyselému žaludečnímu obsahu jako následek snížené žaludeční sekrece a žaludeční acidity. Inhibice kyselé žaludeční sekrece je závislá na ploše pod křivkou plazmatických koncentrací omeprazolu v závislosti na čase (AUC) a nikoliv na aktuální plazmatické koncentraci léčiva. V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfylaxe.

*Účinek na *H. pylori**

Výskyt infekce *H. pylori* je vázán na vředovou chorobu gastroduodena, včetně duodenálních a žaludečních vředů. *H. pylori* je hlavní příčinou vývoje gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou nejdůležitějším faktorem ve vývoji vředové choroby gastroduodena. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je asociována se zvýšeným rizikem vývoje karcinomu žaludku.

Eradikace *H. pylori* kombinací omeprazolu a antimikrobiálních látek je spojena s rychlým hojením a dlouhodobou remisí peptických vředů.

Zkoumány byly dvojkombinační režimy a bylo zjištěno, že jsou méně účinné než trojkombinační režimy. O těchto režimech je třeba uvažovat v případech, kdy známá přecitlivělost brání použití trojkombinačních režimů.

Další účinky mající vztah k inhibici kyselé žaludeční sekrece

V průběhu dlouhodobé léčby byl hlášen poněkud vyšší výskyt žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem účinné inhibice kyselé žaludeční sekrece, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

Snížená kyselost žaludečního obsahu, vyvolaná jakýmkoliv vlivem včetně inhibitorů protonové pumpy, má za následek zvýšení počtu bakterií normálně přítomných v gastrointestinálním traktu. Léčba přípravky snižujícími sekreci žaludeční kyseliny může mít za následek mírně zvýšené riziko gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella* nebo *Campylobacter*.

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

Pediatrická populace

V nekontrolované klinické studii u dětí (1 až 16 roků) s těžkou refluxní ezofagitidou zlepšoval omeprazol v dávce 0,7 až 1,4 mg/kg ezofagitidu v 90 % případů a významně snižoval příznaky refluxu. V jednostranně zaslepené studii byly děti s diagnózou refluxní choroby jícnu ve věku 0-24 měsíců léčeny omeprazolem v dávce 0,5; 1,0 nebo 1,5 mg/kg. Po 8 týdnech léčby se frekvence zvracení/regurgitace snížila o 50 % bez ohledu na podávanou dávku.

Eradikace *Helicobacter pylori* u dětí

Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (studie HÉLIOT) podporuje účinnost a akceptovatelnou bezpečnost omeprazolu v kombinaci se dvěma antibiotiky (amoxicilin a klarithromycin) k léčbě *H.*

pylori u dětí od 4 roků s gastritidou: podíl *H. pylori* eradikovaných 74,2 % (23/31 pacientů) ve skupině omeprazol+amoxicilin+klarithromycin a 9,4 % (3/32 pacientů) ve skupině amoxicilin+klarithromycin. Nebyl však zaznamenán prospěch z uvedené léčby, pokud jde o dyspeptické obtíže. Studie nedala žádnou informaci týkající se dětí mladších než 4 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Omeprazol a hořečnatá sůl omeprazolu jsou acidolabilní, a proto se perorálně podávají ve formě

enterosolventních mikropellet v tobolkách nebo jako enterosolventní tablety. Absorpce omeprazolu je rychlá, maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo 1-2 hodiny po podání dávky. Absorpce omeprazolu probíhá v tenkém střevě a je obvykle kompletní během 3 až 6 hodin. Současně podaná potrava nemá vliv na biologickou dostupnost omeprazolu. Systémová dostupnost (biologická dostupnost) po jednorázovém podání perorální dávky omeprazolu je asi 40 %. Po opakovaném podání jednou denně se biologická dostupnost zvyšuje až na asi 60 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem u zdravých jedinců je asi 0,3 l/kg tělesné hmotnosti. Omeprazol se z 97 % váže na plazmatické bílkoviny.

Metabolismus

Omeprazol je úplně metabolizován enzymovým systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část

metabolismu je vázána na specifickou izoformu CYP2C19 zodpovědnou za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě. Zbývající část je vázána na jinou specifickou izoformu, CYP3A4, zodpovědnou za tvorbu omeprazol sulfonu. Následkem vysoké afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál pro kompetitivní inhibici a metabolickou interakci typu léčivo-léčivo s jinými substráty pro CYP2C19. V důsledku nízké afinity k CYP3A4 nemá omeprazol potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Navíc, omeprazol nemá inhibiční vliv na hlavní isoenzymy CYP.

Asi 3 % kavkazské populace a 15-20 % asijské populace nemá funkční enzym CYP2C19 a označují se jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus omeprazolu katalyzován pravděpodobně CYP3A4. Po opakovaném podání dávky 20 mg omeprazolu jednou denně byla průměrná hodnota AUC u pomalých metabolizátorů 5 až 10krát vyšší než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné maximální plazmatické koncentrace byly také vyšší, 3 až 5krát. Tyto nálezy nemají vliv na dávkování omeprazolu.

Vylučování

Plazmatický eliminační poločas omeprazolu je obvykle kratší než jedna hodina jak po jednorázovém podání, tak po opakovaném perorálním podání jednou denně. Omeprazol je z plazmy zcela eliminován před podáním další dávky a není zde tendence ke kumulaci při podání jednou denně. Téměř 80 % podané perorální dávky je vyloučeno močí ve formě metabolitů a zbytek stolicí, přičemž hlavní podíl je do stolice vylučován se žlučí.

Hodnota AUC omeprazolu se zvyšuje po opakovaném podání. Tento vzestup je závislý na dávce a výsledkem je nelineární závislost AUC na dávce po opakovaném podání. Tato časová a dávková závislost je důsledkem sníženého efektu prvního průchodu játry a systémové clearance pravděpodobně způsobené inhibicí CYP2C19 omeprazolem a/nebo metabolitem omeprazolu (tj. sulfonem). Nebylo

prokázáno, že by kterýkoliv z metabolitů měl vliv na kyselou žaludeční sekreci.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je ovlivněn metabolismus omeprazolu, což vede ke zvýšení AUC. Nebyla prokázána tendence ke kumulaci omeprazolu při podávání jednou denně.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nedochází ke změně farmakokinetiky omeprazolu, včetně systémové biologické dostupnosti a rychlosti eliminace.

Starší pacienti

U starších lidí (75-79 let) je rychlost metabolismu omeprazolu poněkud snížena.

Pediatričtí pacienti

Plazmatické koncentrace omeprazolu při podávání doporučených dávek dětem od 1 roku jsou obdobné jako u dospělých. U dětí mladších než 6 měsíců je clearance omeprazolu snížena v důsledku nižší metabolické kapacity pro omeprazol.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V dlouhodobých studiích u laboratorních potkanů, kterým byl celoživotně podáván omeprazol, byla pozorována hyperplazie ECL buněk a výskyt karcinoidů žaludku. Tyto změny jsou výsledkem navozené dlouhodobé hypergastrinémie v důsledku inhibice kyselé žaludeční sekrece. Podobné nálezy byly učiněny při podávání blokátorů H₂-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečném vyříznutí žaludečního fundu. Tedy, tyto změny nejsou způsobeny žádným konkrétním léčivem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pomocné látky: zrněný cukr (obsahuje sacharosu a kukuřičný škrob), hypromelosa, natrium-lauryl-sulfát, těžký oxid hořečnatý, povidon 25, mastek, kopolymer MA/EA 1:1 30% vodní disperze, triethyl-citrát.

Tobolka: želatina, oxid titaničitý, čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 2 roky
Lahvička: 2 roky
100 dnů po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/AL/PVC/AL blistr, krabička

Velikost balení: 14, 28, 56 enterosolventních tvrdých tobolek.

Bílá HDPE lahvička s vloženou HDPE nádobkou obsahující vysoušedlo silikagel, uzavřenou PP dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem s těsnicí fólií nebo PP šroubovacím uzávěrem s těsnicí fólií, krabička.

Velikost balení: 28 nebo 100 enterosolventních tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/818/94-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7.7.1994

Datum posledního prodloužení registrace: 16.3.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2023