

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omeprazol STADA 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje omeprazolium 20 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 102 až 116 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Neprůhledné bílé tobolky s potiskem „OM“ a „20“ obsahující téměř bílé až krémově bílé kulaté mikrogranule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Omeprazol STADA je indikován k:

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 Zollinger-Ellisonova syndromu

Pediatrická populace

Děti starší než 1 rok a s hmotností ≥ 10 kg

- Léčba refluxní ezofagitidy
- Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé 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

Dávkování

Dospělí

Léčba duodenálních vředů

Doporučená dávka u pacientů s aktivním duodenálním vředem je Omeprazol STADA 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení 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 dávka 40 mg omeprazolu 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, je doporučená dávka Omeprazol STADA 20 mg jednou denně. U některých pacientů může být dostatečná dávka 10 mg denně. Pokud léčba selže, dávka může být zvýšena na 40 mg.

Léčba žaludečních vředů

Doporučená dávka je Omeprazol STADA 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 dávka 40 mg omeprazolu 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 Omeprazol STADA 20 mg jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na 40 mg omeprazolu jednou denně.

Eradikace H. pylori u vředové choroby

K eradikaci *H. pylori* je při volbě antibiotik nutno zvážit individuální snášenlivost pacientem, přičemž se musí postupovat s ohledem na národní, regionální či místní úroveň rezistence a respektovat doporučení pro léčbu.

- Omeprazol STADA 20 mg + klarithromycin 500 mg + amoxicilin 1000 mg, vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne
nebo
- Omeprazol STADA 20 mg + klarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne
nebo
- omeprazol 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 u pacienta dále pozitivní nález *H. pylori*.

Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID

Doporučená dávka k léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID je Omeprazol STADA 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 nebo 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 doporučená dávka Omeprazol STADA 20 mg jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka je Omeprazol STADA 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 dávka 40 mg omeprazolu 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 10 mg jednou denně. Pokud je třeba, lze dávku zvýšit na 20-40 mg jednou denně.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je Omeprazol STADA 20 mg denně. Pacienti mohou dobře reagovat i na dávku 10 mg denně, a proto je třeba zvážit individuální úpravu dávky.

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

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu

U pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem je třeba dávku individuálně přizpůsobit a pokračovat v léčbě, dokud je klinicky indikována. Doporučená počáteční dávka je 60 mg omeprazolu denně. Všichni pacienti s těžkou formou nemoci, kteří nedostatečně reagovali na jiné léčebné postupy, byli účinně léčeni a ve více než 90 % případů udržováni v remisi dávkami omeprazolu 20-120 mg denně. Při denní dávce vyšší než 80 mg je třeba dávku rozdělit na dvě denní dávky.

Pediatrická populace

Děti starší než 1 rok a s hmotností ≥ 10 kg

Léčba refluxní ezofagitidy

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu

Doporučení k dávkování je následující:

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

Refluxní ezofagitida: Doba léčby je 4-8 týdnů.

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

Děti starší než 4 roky a adolescenti

Léčba duodenálních vředů způsobených H. pylori

Při výběru vhodné kombinované 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:

| Tělesná hmotnost | Dávkování |
|------------------|--|
| 15–30 kg | Kombinace se dvěma antibiotiky: omeprazol 10 mg, amoxicilin 25 mg/kg tělesné hmotnosti a klarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti, vše |

| | |
|----------|--|
| | podáno současně, dvakrát denně po dobu jednoho týdne. |
| 31–40 kg | Kombinace se dvěma antibiotiky: omeprazol 20 mg, amoxicilin 750 mg a klarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti, vše podáno současně, dvakrát denně po dobu jednoho týdne. |
| > 40 kg | Kombinace se dvěma antibiotiky: omeprazol 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 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 10-20 mg (viz bod 5.2).

Starší osoby (> 65 let)

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

Způsob podání

Tobolky přípravku Omeprazol STADA 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 mohou 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 bez 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 rozpustit tobolku v ústech a polknout pelety s polovinou sklenice vody. 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 jakýchkoli varovných symptomů (např. v výrazný neúmyslný úbytek na váze, opakované zvracení, dysfagie, hemateméze nebo melena) a při podezření na žaludeční vřed je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může potlačovat příznaky onemocnění a tím 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 pečlivé klinické monitorování (např. virová nálož) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg omeprazolu se nesmí překročit.

Omeprazol, stejně jako všechna léčiva inhibující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B₁₂ (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. Tuto okolnost je třeba mít na paměti u pacientů se sníženými zásobami vitamínu B₁₂ nebo s 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.

Některé děti s chronickými chorobami mohou vyžadovat dlouhodobou léčbu, ale dlouhodobá léčba se nedoporučuje.

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.

Riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce 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.

Hypomagnezémie

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 inhibitorem 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 hypomagnezemií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

Subakutní kožní lupus erythematodes (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 by měl neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař by měl zvážit vysazení přípravku Omeprazol STADA. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Omeprazol Stada 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 inhibitorem 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

Pomocné látky

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

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

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 koncentrace nelfinaviru a atazanaviru se snižují při souběžném podávání omeprazolu.

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 75-90 %. 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 kombinace 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, po níž následovaly dávky 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 trombocytů (IPA) byla snížena o 47 % (24 hodin) a 30 % (5. den), pokud byl klopidogrel podáván spolu s omeprazolem. V jiné studii bylo prokázáno, že podávání klopidogrelu a omeprazolu v různou dobu nevede k odstranění jejich 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 PK/PD interakcím.

Jiné léčivé látky

Absorbce posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významně snížena, a tedy klinická účinnost může být zhoršena. 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 rovněž 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 také pokud je upravována dávka fenytoinu. Monitorování a další úpravu dávky je

nutno provést po ukončení léčby omeprazolem.

Neznámý mechanismus

Sachinavir

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

Takrolimus

Souběžné podávání omeprazolu vedlo ke zvýšení sérových koncentrací takrolimu. Je nutno zesílené monitorování koncentrací takrolimu a renálních funkcí (clearance kreatininu), přičemž v případě potřeby je třeba

upravit dávkování takrolimu.

Methotrexát

U některých pacientů byly při souběžném podání methotrexátu s inhibitory protonové pumpy hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba zvážit dočasné přerušování 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. klarithromycin 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 závažnou poruchou 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 mateřského mléka, ale je nepravděpodobné, že by ovlivňoval kojence při užívání doporučených dávek.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky (1-10 % pacientů) jsou bolest hlavy, bolest břicha, zácpa, průjem, flatulence a nauzea/zvracení.

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v poregistračním období. U žádného z nich nebyla zjištěna závislost na dávce.

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC). Kategorie četností jsou definovány podle následující konvence: velmi časté (≥ 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).

| Třídy orgánových systémů/frekvence | Nežádoucí účinek |
|--|---|
| <i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> | |
| Vzácné: | Leukopenie, trombocytopenie |
| Velmi vzácné: | Agranulocytóza, pancytopenie |
| <i>Poruchy imunitního systému</i> | |
| Vzácné: | Hypersenzitivní reakce, tj. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok |
| <i>Poruchy metabolismu a výživy</i> | |
| Vzácné: | Hyponatremie |
| Není známo: | Hypomagnezémie (viz bod 4.4) |
| <i>Psychiatrické poruchy</i> | |
| Méně časté: | Nespavost |
| Vzácné: | Agitovanost, zmatenost, deprese |
| Velmi vzácné: | Agrese, halucinace |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | |
| Časté: | Bolest hlavy |
| Méně časté: | Závratě, parestezie, somnolence |
| Vzácné: | Poruchy chuti |
| <i>Poruchy oka</i> | |
| Vzácné: | Rozmazané vidění |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | |
| Méně časté: | Vertigo |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> | |
| Vzácné: | Bronchospasmus |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i> | |

| | |
|--|---|
| Časté: | Bolest břicha, zácpa, průjem, flatulence, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigni) |
| Vzácné: | Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza |
| Není známo | Mikroskopická kolitida |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i> | |
| Méně časté: | Zvýšené jaterní enzymy |
| Vzácné: | Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní |
| Velmi vzácné: | Selhání jater, encefalopatie u pacientů s již existující poruchou jater |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i> | |
| Méně časté: | Dermatitida, pruritus, vyrážka, kopřivka |
| Vzácné: | Alopecie, fotosenzitivita |
| Velmi vzácné: | Multiformní erytém, Stevens-Johnson syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN) |
| Není známo | Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4) |
| <i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i> | |
| Méně časté | fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz. bod 4.4) |
| Vzácné: | Artralgie, myalgie |
| Velmi vzácné: | Svalová slabost |
| <i>Poruchy ledvin a močových cest</i> | |
| Vzácné: | Tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání) |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i> | |
| Velmi vzácné: | Gynekomastie |
| <i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> | |
| Méně časté: | Malátnost, periferní edémy |
| Vzácné: | Zvýšené pocení |

Pediatrická populace

Bezpečnost omeprazolu byla hodnocena na celkem 310 dětech ve věku 0 až 16 let s nemocemi souvisejícími s hyperaciditou. 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 klinická dávka). Byla hlášena nauzea, zvracení, závratě, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojedinele byla popisována apatie, deprese a zmatenost.

Příznaky popisované v souvislosti s předávkováním omeprazolem 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 bazí 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.

Účinek 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 ≥ 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 kyselá 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 tachyfyaxe.

*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 režimy kombinující podání dvou léčivých látek a bylo zjištěno, že jsou méně účinné než režimy kombinující podání tří léčivých látek. O těchto režimech je třeba uvažovat v případech, kdy známá přecitlivělost brání použití režimů kombinujících podávání tří účinných látek.

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 *H. pylori* u dětí*

Randomizovaná, dvojitě slepá klinická studie (studie HÉLIOT) podporuje účinnost a akceptovatelnou bezpečnost omeprazolu v kombinaci se dvěma antibiotiky (amoxicilin a klarithromycin) k léčbě infekce *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 granulí v tobolkách nebo tabletách. 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.

Biotransformace

Omeprazol je úplně metabolizován enzymovým systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu je vázána na specifickou izoformu CYP2C19 zodpovědné 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.

Eliminace

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 populace

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 osoby

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

Pediatrická populace

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 hypergastrinemie v důsledku inhibice kyselé žaludeční sekrece. Podobné nálezy byly učiněny při podávání blokátorů H₂-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po parciální fundektomii. Tedy, tyto změny nejsou způsobeny žádnou konkrétní léčivou látkou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Zrněný cukr (obsahující kukuřičný škrob a sacharózu)

Natrium-lauryl-sulfát

Hydrogenfosforečnan sodný

Mannitol (E 421)

Hypromelosa 2910/6

Makrogol 6000

Mastek

Polysorbát 80

Oxid titaničitý (E 171)

Kopolymer MA/EA 1:1

Tělo a víčko tobolek

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Inkoust pro potisk tobolek:

Šelak (E 904)

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

Roztok amoniaku 30% (E 527)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3. Doba použitelnosti

OPA/Al/PVC/Al blistr: 3 roky

Lahvička HDPE:

4 roky (5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 a 105 tobolek)

2 roky (250 tobolek)

Lahvička HDPE: Po prvním otevření: 105 dní

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

OPA/Al/PVC/Al blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

HDPE lahvička: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistr:

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 a 500 tobolek

Lahvička HDPE, PP uzávěr s vloženým vysoušedlem (silikagel):

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 105 a 250 tobolek. Balení po 250 tobolekách je určeno pouze pro nemocniční zařízení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
611 18 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/440/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 6. 2009

Datum prodloužení registrace: 4. 3. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 3. 2023