

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omeprazol Medreg 10 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Omeprazol Medreg 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky
Omeprazol Medreg 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Omeprazol Medreg 10 mg tobolky: Jedna tobolka obsahuje 10 mg omeprazolu.
Omeprazol Medreg 20 mg tobolky: Jedna tobolka obsahuje 20 mg omeprazolu.
Omeprazol Medreg 40 mg tobolky: Jedna tobolka obsahuje 40 mg omeprazolu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 10 mg tobolka obsahuje přibližně 6 mg sacharózy.
Jedna 20 mg tobolka obsahuje přibližně 12 mg sacharózy.
Jedna 40 mg tobolka obsahuje přibližně 24 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka (enterosolventní tobolka).

Omeprazol Medreg 10 mg tobolky: Tvrdá želatinová tobolka velikosti „4“ (přibližně 14,3 mm ± 0,3 mm), se zeleným víčkem a bílým tělem, obsahující bílé až téměř bílé nebo krémově bílé kulovité pelety.

Omeprazol Medreg 20 mg tobolky: Tvrdá želatinová tobolka velikosti „4“ (přibližně 14,3 mm ± 0,3 mm), s modrým víčkem a bílým tělem, obsahující bílé až téměř bílé nebo krémově bílé kulovité pelety.

Omeprazol Medreg 40 mg tobolky: Tvrdá želatinová tobolka velikosti „3“ (přibližně 15,9 mm ± 0,3 mm), s bílým víčkem a šedým tělem, obsahující bílé až téměř bílé nebo krémově bílé kulovité pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Omeprazol Medreg tobolky jsou indikovány k:

Dospělí

- Léčbě duodenálních vředů
- Prevenci relapsu duodenálních vředů
- Léčbě žaludečních vředů
- Prevenci relapsu žaludečních vředů
- Eradikaci *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby gastroduodena 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 ≥ 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 20 mg omeprazolu jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení vředové léze do dvou týdnů. U pacientů, u kterých nenastalo úplné zhojení po počáteční léčbě, dojde obvykle ke zhojení během dalších dvou týdnů léčby. U pacientů se špatně reagujícím duodenálním vředem se doporučuje 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, se doporučuje podávat 20 mg omeprazolu 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 20 mg omeprazolu 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 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 20 mg omeprazolu jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na 40 mg omeprazolu jednou denně.

*Eradikace *H. pylori* u vředové choroby gastroduodena*

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

- omeprazol 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicilin 1 000 mg, každý dvakrát denně po dobu jednoho týdne nebo
- omeprazol 20 mg + clarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), každý 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), každý třikrát denně po dobu jednoho týdne.

Léčba může být u všech režimů zopakována, pokud je pacient nadále *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 20 mg omeprazolu 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 let, předchozí anamnéza žaludečních a duodenálních vředů, předchozí anamnéza krvácení do horní části zažívacího traktu) je doporučená dávka 20 mg omeprazolu jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka je 20 mg omeprazolu 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 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 omeprazolu jednou denně. Pokud je třeba, lze dávku zvýšit na 20–40 mg omeprazolu jednou denně.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je 20 mg omeprazolu denně. Pacienti mohou dobře reagovat už na 10 mg denně, a proto je třeba upravit dávku individuálně.

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

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu

U pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem je dávkování potřeba přizpůsobit individuálně a pokračovat v léčbě tak dlouho, dokud je klinicky indikována. Doporučené počáteční dávkování 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 20–120 mg omeprazolu denně. Při denní dávce vyšší než 80 mg omeprazolu má být dávka rozdělena na dvě denní dávky.

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 pacienti

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

Pediatrická populace

Děti starší než 1 rok a ≥ 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	10–20 kg	10 mg jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na 20 mg jednou denně.
≥ 2 roky	> 20 kg	20 mg jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně.

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, pacient má být dále vyšetřen.

Děti starší než 4 roky a dospívající

Léčba duodenálních vředů způsobených H. pylori

Při výběru vhodné kombinace léčby je třeba vzít v úvahu oficiální národní, regionální a místní doporučení k bakteriální rezistenci, délku léčby (nejčastěji 7 dnů, avšak 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 clarithromycin 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 clarithromycin 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 clarithromycin 500 mg, vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.

Způsob podání

Tobolky s omeprazolem se doporučuje podávat ráno, spolknout je 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, obsah spolknout a zapít polovinou sklenice vody nebo rozmíchat obsah v mírně kyselé tekutině, např. ovocné šťávě nebo jablečném pyré, nebo v nesyčené vodě. Pacienty je třeba upozornit, že tuto disperzi je třeba užít okamžitě (nebo během 30 minut) a vždy těsně před vypitím ji promíchat, sklenici ještě jednou vypláchnout polovinou sklenice vody a obsah vypít.

Alternativně mohou pacienti obsah tobolky vysát a pelety spolknout a zapít 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 příznaků (např. významná ztráta tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza nebo meléna) a při přítomnosti žaludečního vředu či podezření na žaludeční vřed 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. Při zahájení nebo ukončení léčby omeprazolem je třeba vzít v úvahu možnost interakcí s léčivy metabolizovanými prostřednictvím CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopido-grelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. K prevenci tohoto rizika je třeba se vyhnout souběžnému podávání omeprazolu a klopido-grelu.

Těžká hypomagnezémie byla hlášena u pacientů léčených inhibitory protonové pumpy (PPI), jako je omeprazol, po dobu nejméně tří měsíců a ve většině případů po dobu jednoho roku. Mohou se objevit závažné projevy hypomagnezémie, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závrať a ventrikulární arytmie, které však mohou začít nenápadně a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů se hypomagnezémie zlepšila po suplementaci hořčíku a vysazení PPI.

U pacientů, u kterých se očekává delší léčba nebo kteří užívají PPI společně s digoxinem nebo léčivými přípravky, které mohou způsobit hypomagnezémii (např. diuretika), mají zdravotníci pracovníci zvážit měření hladiny hořčíku před zahájením léčby PPI a pravidelně v jejím průběhu.

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou užívány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (>1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, a to především u starších osob nebo za přítomnosti jiných známých rizikových faktorů. Observační studie naznačují, že inhibitory protonové pumpy mohou zvyšovat celkové riziko zlomeniny o 10–40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být léčeni podle současných klinických doporučení a mají mít dostatečný příjem vitamínu D a vápníku.

Subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména v oblastech kůže vystavených slunci, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, má pacient okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení omeprazolu. SCLE vyvinutý 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 na neuroendokrinní nádory. Aby se zabránilo této interferenci, má být léčba omeprazolem přerušena alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, měření se má opakovat po 14 dnech od přerušování léčby inhibitory protonové pumpy.

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně také *Clostridium difficile* (viz bod 5.1).

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

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.

Pediatrická populace

Některé děti s chronickým onemocněním mohou vyžadovat dlouhodobou léčbu, ačkoliv se nedoporučuje.

Sacharóza

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, 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 hladiny nelfinaviru a atazanaviru se při souběžném podávání omeprazolu snižují.

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 také 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. Souběžné 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 však třeba opatrnosti, pokud je omeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Monitorování terapeutických hladin digoxinu má být zintenzivněno.

Klopidogrel

Výsledky studií u zdravých subjektů prokázaly farmakokinetickou (PK)/farmakodynamickou (PD) interakci mezi klopidogrelem (300 mg nasycovací dávka/75 mg denní udržovací dávka) a omeprazolem (80 mg p.o. denně), která má za následek sníženou expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 46 % a snížení maximální inhibice (ADP indukované) agregace krevních destiček v průměru o 16 %.

Z observačních i klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje o klinických důsledcích PK/PD interakce omeprazolu ve smyslu závažných kardiovaskulárních příhod. Z preventivních důvodů je třeba zabránit současnému užívání omeprazolu a klopidogrelu (viz bod 4.4).

Jiné léčivé látky

Absorbce posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významně snížena, a tedy klinická účinnost může být ovlivněna. V případě posakonazolu a erlotinibu je třeba se souběžnému podávání vyhnout.

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

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

Metotrexát

Při současném podávání s inhibitory protonové pumpy bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladin metotrexátu. Při podávání vysokých dávek metotrexátu může být nutné zvážit dočasné vysazení omeprazolu.

Takrolimus

Souběžné podávání omeprazolu vedlo ke zvýšení sérových koncentrací takrolimu. Na místě je zesílené monitorování koncentrací takrolimu a renálních funkcí (clearance kreatininu), a pokud je to nutné, je třeba upravit dávkování takrolimu.

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 hladiny omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu.

Souběžná léčba vorikonazolem vedla k více než 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 (*Hypericum perforatum*)) mohou snižovat sérové koncentrace omeprazolu zvýšením rychlosti jeho metabolismu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Výsledky tří prospektivních epidemiologických studií (více než 1 000 expozic) ukazují, že omeprazol nemá žádné nežádoucí účinky na průběh těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence.

Omeprazol lze užívat v průběhu těhotenství.

Kojení

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

Fertilita

Studie na zvířatech s racemickou směsí omeprazolu podávanou perorálně nenaznačují účinky s ohledem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky nebo podezření na ně byly zaznamenány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a po uvedení přípravku na trh. Žádný nežádoucí účinek nebyl závislý na dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou klasifikovány podle frekvence a třídy orgánových systémů (SOC).

Kategorie 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	
<i>Vzácné:</i>	Leukopenie, trombocytopenie
<i>Velmi vzácné:</i>	Agranulocytóza, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
<i>Vzácné:</i>	Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Vzácné:</i>	Hyponatrémie
<i>Není známo:</i>	Hypomagnezémie; těžká hypomagnezémie může vést k hypokalcémii. Hypomagnezémie může být také spojena s hypokalémií.
Psychiatrické poruchy	
<i>Méně časté:</i>	Nespavost
<i>Vzácné:</i>	Agitovanost, zmatenost, deprese
<i>Velmi vzácné:</i>	Agrese, halucinace
Poruchy nervového systému	
<i>Časté:</i>	Bolest hlavy
<i>Méně časté:</i>	Závrať, parestézie, ospalost
<i>Vzácné:</i>	Porucha chuti
Poruchy oka	
<i>Vzácné:</i>	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Méně časté:</i>	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Vzácné:</i>	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	
<i>Časté:</i>	Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
<i>Vzácné:</i>	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza
<i>Není známo:</i>	Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Méně časté:</i>	Zvýšené jaterní enzymy
<i>Vzácné:</i>	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
<i>Velmi vzácné:</i>	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s již existující poruchou jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Méně časté:</i>	Dermatitida, pruritus, vyrážka, urtikaria
<i>Vzácné:</i>	Alopecie, fotosenzitivita
<i>Velmi vzácné:</i>	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
<i>Není známo:</i>	Subakutní kožní lupus erythematosus (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>Méně časté:</i>	Zlomenina proximálního konce femuru, distálního konce předloktí nebo obratlů
<i>Vzácné:</i>	Artralgie, myalgie
<i>Velmi vzácné:</i>	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Vzácné:</i>	Tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Velmi vzácné:</i>	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Méně časté:</i>	Malátnost, periferní edémy
<i>Vzácné:</i>	Zvýšené pocení

Pediatrická populace

Bezpečnost omeprazolu byla hodnocena u celkem 310 dětí ve věku 0 až 16 let s onemocněním souvisejícím s poruchou acidity. Existují omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti od 46 dětí, které dostávaly udržovací léčbu omeprazolem během klinické studie těžké erozivní ezofagitidy po dobu až 749 dnů. Profil nežádoucích účinků byl obecně stejný jako u dospělých při krátkodobé i dlouhodobé léčbě.

Neexistují žádné dlouhodobé údaje týkající se účinků léčby omeprazolem na pubertu 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 2 400 mg omeprazolu (tj. 120krát vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byla hlášena nauzea, zvracení, závrať, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojediněle byla popisována také 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: Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, 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 kontroly je dosaženo prostřednictvím reverzibilní inhibice kyselé žaludeční sekrece, lze ji 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 pozorované farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na sekreci žaludeční kyseliny.

Účinek na sekreci žaludeční kyseliny

Perorální podání omeprazolu jednou denně umožňuje rychlou a účinnou inhibici denní a noční sekrece žaludeční kyseliny, maximálního účinku je dosaženo během 4 dnů léčby. Podáním omeprazolu 20 mg je u pacientů s duodenálním vředem dosaženo průměrně alespoň 80% snížení 24hodinové žaludeční acidity, s průměrným snížením maximální sekrece po stimulaci pentagastrinem asi o 70 %, měřeno 24 hodin po podání dávky.

Perorální podání omeprazolu 20 mg pacientům s duodenálním vředem udržuje intragastrické pH ≥ 3 v průměru po dobu 17 hodin v rámci 24hodinového intervalu.

V důsledku snížené sekrece žaludeční kyseliny a intragastrické acidity u pacientů s refluxní chorobou jícnu omeprazol v závislosti na dávce snižuje/normalizuje expozici jícnu kyselému žaludečnímu obsahu.

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 daném čase.

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfyaxe.

*Účinek na *H. pylori**

Výskyt infekce *H. pylori* je spojen s vředovou chorobou gastroduodena, včetně duodenálních a žaludečních vředů.

H. pylori je hlavní příčinou rozvoje gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou hlavním faktorem ve vývoji vředové choroby gastroduodena. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu žaludku.

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

Testování dvojkombinačních terapií odhalilo, že jsou méně účinné než trojkombinační terapie. Mohou však být zváženy v případech, kdy známá přecitlivělost brání použití jakékoli trojkombinace.

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 jako je *Salmonella* nebo *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně také *Clostridium difficile*.

Během léčby antisekrečními léčivými přípravky se sérový gastrin zvyšuje jako odpověď na sníženou sekreci žaludeční kyseliny. Také CgA se zvyšuje v důsledku snížené kyselosti žaludku. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením na neuroendokrinní nádory. Dostupné publikované důkazy naznačují, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena na dobu 5 dnů až dva týdny před měřením CgA. To umožňuje, aby se hladiny CgA, které by mohly být falešně zvýšené po léčbě PPI, vrátily do referenčního rozmezí.

U některých pacientů (dětí i dospělých) byl během dlouhodobé léčby omeprazolem pozorován zvýšený počet buněk ECL, který pravděpodobně souvisí se zvýšenými hladinami gastrinu v séru. Tyto nálezy nejsou považovány za klinicky významné.

Pediatrická populace

V nekontrolované studii u dětí (ve věku 1 až 16 let) s těžkou refluxní ezofagitidou zlepšil omeprazol v dávkách 0,7 až 1,4 mg/kg stupeň ezofagitidy v 90 % případů a významně snížil příznaky refluxu. V jednoduše zaslepené studii byly děti ve věku 0–24 měsíců s klinicky diagnostikovanou refluxní chorobou jícnu léčeny 0,5; 1,0 nebo 1,5 mg omeprazolu/kg. Frekvence epizod zvracení/regurgitace se po 8 týdnech léčby snížila o 50 % bez ohledu na dávku.

Eradikace *H. pylori* u dětí

Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (studie Hélot) dospěla k závěru, že omeprazol v kombinaci se dvěma antibiotiky (amoxicilinem a klarithromycinem) je bezpečný a účinný při léčbě infekce *H. pylori* u dětí s gastritidou ve věku 4 let a starších: míra eradikace *H. pylori*: 74,2 % (23/31 pacientů) ve skupině omeprazol + amoxicilin + klarithromycin a 9,4 % (3/32 pacientů) ve skupině amoxicilin + klarithromycin. Nebyl však prokázán žádný klinický přínos s ohledem na dyspeptické symptomy. Tato studie neposkytla žádné informace týkající se dětí mladších 4 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Omeprazol a hořečnatá sůl omeprazolu jsou acidolabilní, a proto se podávají perorálně ve formě enterosolventních granulí v tobolkách nebo tabletách. Absorpce omeprazolu je rychlá, maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně 1–2 hodiny po podání dávky. Absorpce omeprazolu probíhá v tenkém střevě a je obvykle dokončena během 3–6 hodin. Současný příjem potravy nemá vliv na biologickou dostupnost omeprazolu. Systémová dostupnost (biologická dostupnost) po jednorázovém perorálním podání omeprazolu je přibližně 40 %. Po opakovaném podávání jednou denně se biologická dostupnost zvyšuje na přibližně 60 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem u zdravých jedinců je přibližně 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 závislá na polymorfně exprimovaném CYP2C19, zodpovědném za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě. Zbývající část je závislá na jiné specifické izoformě, CYP3A4, zodpovědné 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 však omeprazol žádný potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Navíc omeprazol nemá inhibiční vliv na hlavní isoenzymy CYP.

Asi 3 % bělošské populace a 15–20 % asijské populace nemá funkční enzym CYP2C19 a označují se jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus omeprazolu katalyzován pravděpodobně zejména prostřednictvím CYP3A4. Po opakovaném podání dávky 20 mg omeprazolu jednou denně byla průměrná hodnota AUC u pomalých metabolizátorů 5 až 10násobně vyšší než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné maximální plazmatické koncentrace byly také vyšší, 3 až 5násobně. Tato zjištění nemají žádný dopad 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 % perorálně podané dávky je vyloučeno močí ve formě metabolitů a zbytek stolicí, přičemž hlavní podíl je do stolice vylučován se žlučí.

Linearita/nelinearita

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 jeho metabolity (např. sulfonem). Nebylo prokázáno, že by kterýkoliv z metabolitů měl vliv na sekreci žaludeční kyseliny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Metabolismus omeprazolu je u pacientů s poruchou jaterní funkce narušen, což vede ke zvýšení AUC. Při podávání jednou denně omeprazol nevykázal žádnou tendenci ke kumulaci.

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.

Pediatrická populace

Během léčby doporučenými dávkami pro děti ve věku od 1 roku byly získány podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých. U dětí mladších než 6 měsíců je clearance omeprazolu nízká kvůli nízké kapacitě metabolizovat 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. Tyto změny jsou výsledkem navozené dlouhodobé hypergastrinémie v důsledku inhibice sekrece žaludeční kyseliny. Podobné nálezy byly učiněny při podávání antagonistů H₂-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečném vyříznutí žaludečního fundu. Tedy, tyto změny nejsou způsobeny žádnou konkrétní léčivou látkou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Zrněný cukr (skládající se z kukuřičného škrobu a sacharózy)

Hydroxid hořečnatý (obsahující kukuřičný škrob)

Hydrogenfosforečnan sodný

Hypromelóza typ 2910

Natrium-lauryl-sulfát

Manitol

Sodná sůl karboxymethyl škrobu (Typ A)

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 6000

Polysorbát 80

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 disperze 30 %

Složení tvrdé želatinové tobolky:

10 mg:

Složení víčka:

Brilantní modř FCF (E 133)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Želatina
Složení těla:
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina

20 mg:
Složení víčka:
Oxid titaničitý (E 171)
Indigokarmín (E 132)
Želatina
Složení těla:
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina

40 mg:
Složení víčka:
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina
Složení těla:
Oxid železitý černý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Omeprazol Medreg 10 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou baleny v

- za tepla tvarovaných blistrech složených z PVC-PE-PVDC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 a 112
- bílé HDPE lahvičky se silikagelovým vysoušedlem obsaženým v PP šroubovacím uzávěru: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 a 250

Omeprazol Medreg 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou baleny v

- za tepla tvarovaných blistrech složených z PVC-PE-PVDC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 a 112
- bílé HDPE lahvičky se silikagelovým vysoušedlem obsaženým v PP šroubovacím uzávěru: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 a 250

Omeprazol Medreg 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou baleny v

- za tepla tvarovaných blistrech složených z PVC-PE-PVDC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 a 112

- bílé HDPE lahvičky se silikagelovým vysoušedlem obsaženým v PP šroubovacím uzávěru: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105 a 120

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Omeprazol Medreg 10 mg: 09/057/19-C
Omeprazol Medreg 20 mg: 09/058/19-C
Omeprazol Medreg 40 mg: 09/059/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 4. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 3. 2023