

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helicid 40 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 40 mg omeprazolu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 112-128,1 mg sacharózy a 6,7 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Enterosolventní tvrdé tobolky č. 2 (délka přibližně 18 mm) se světle hnědým tělem a hnědým víčkem. Tobolka obsahuje téměř bílé až světle žlutohnědé kulaté pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tobolky přípravku Helicid jsou indikovány k:

Dospělí

- Léčba duodenálních vředů.
- Prevence relapsu duodenálních vředů.
- Léčba žaludečních vředů.
- Prevence relapsu žaludečních vředů.
- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby v kombinaci s vhodnými antibiotiky.
- Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID.
- Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů.
- Léčba refluxní ezofagitidy.
- Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou.
- Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu.
- Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu.

Použití u pediatrické populace

Děti starší než 1 rok a ≥ 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

Dávkování

Dospělí

Tento přípravek o síle 40 mg není určen k léčbě některých stavů zmíněných níže. V těchto případech je třeba použít omeprazol o síle 10 mg nebo 20 mg.

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, obvykle dojde 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*

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

- 20 mg omeprazolu + klarithromycin 500 mg + amoxicilin 1 000 mg, vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne, nebo
- 20 mg omeprazolu + klarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne, nebo
- 40 mg omeprazolu 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 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, předešlá anamnéza žaludečních a duodenálních vředů, předešlá 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 jednou denně. Pacienti mohou dobře reagovat 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

Dávkování je třeba individuálně přizpůsobit a pokračovat v léčbě, dokud je klinicky indikována. Doporučené počáteční dávkování je 60 mg omeprazolu denně. Všichni nemocní 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 je vhodné dávku rozdělit na dvě denní dávky.

Pediatrická populace

Tento přípravek o síle 40 mg není určen k léčbě některých stavů a k léčbě některých věkových skupin pacientů zmíněných níže. V těchto případech je třeba použít omeprazol o síle 10 mg nebo 20 mg.

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	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 4-8 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 by měli 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 by měla být vedena lékařem specialistou.

Doporučení k dávkování jsou následující:

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 pacienti

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

Způsob podání

Přípravek Helicid se doporučuje podávat ráno, 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 polovinou sklenice vody a obsah vypít.

Alternativně může pacient nechat tobolku nabobtnat v polovině sklenice vody a spolknout.

Enterosolventní pelety se nesmějí kousat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku 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

při přítomnosti žaludečního vředu je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může zmírňovat příznaky onemocnění a pozdržet 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. množství virových částic) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg omeprazolu by neměla být překračována.

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 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.

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnesemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnesemie 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 způsobit hypomagnesemii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

V souvislosti s léčbou omeprazolem byly velmi vzácně a vzácně hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

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.

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 Helicid. 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 Helicid 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.

Stav některých dětí s chronickými chorobami může vyžadovat dlouhodobou léčbu, ačkoliv se dlouhodobá léčba nedoporučuje.

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

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

Pomocné látky

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy nebo fruktózy, úplným nedostatkem laktázy, 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 tvrdé 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 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 však třeba opatrnosti, pokud je omeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Monitorování terapeutických hladin digoxinu by mělo být zintenzivněno.

Klopidogrel

Výsledky ze studií se zdravými dobrovolníky ukázaly farmakokinetickou/farmakodynamickou interakci mezi klopidogrelem (300 mg zahajovací dávka/75 mg denně jako udržovací dávka) a omeprazolem (80 mg denně perorálně), což mělo za následek sníženou expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 46 % a sníženou maximální inhibici agregace krevních destiček (indukovanou ADP) v průměru o 16 %. Z observačních a klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje klinicky závažných kardiovaskulárních událostí ve vztahu k těmto farmakokinetickým/farmakodynamickým

interakcím. Z preventivních důvodů je proto třeba se vyhnout 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 by mělo být souběžné podávání vyloučeno.

Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibítozem 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 další úprava dávky je nutná 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. 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 zjištěny zvýšené hladiny methotrexátu, pokud byl methotrexát podáván současně s inhibitory protonové pumpy. 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 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 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 1 000 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.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Helicid 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 by neměli řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

V souvislosti s léčbou omeprazolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP) (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků uvedených v tabulce

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány nebo předpokládány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v poregistračním období. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou klasifikovány podle frekvence a třídy orgánových systémů (SOC). Frekvence 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).

SOC/frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Hypersenzitivní reakce, tj. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné:	Hyponatremie
Není známo:	Hypomagnesemie; závažná hypomagnesemie může mít za následek

	hypokalcemii. Hypomagnesemie může také být spojena s hypokalemií.
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Insomnie
Vzácné:	Agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné:	Agrese, halucinace
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závratě, parestezie, somnolence
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, flatulence, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
Vzácné:	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza
Není známo:	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, pruritus, vyrážka, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Velmi vzácné:	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo:	Subakutní kožní lupus erythematosus (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí nebo obratlů
Vzácné:	Artralgie, myalgie
Velmi vzácné:	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné:	Intersticiální nefritida
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné:	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
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 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 2 400 mg omeprazolu (tj. 120krát vyšší než obvyklá doporučená klinická dávka). Byla hlášena nauzea, zvracení, závratě, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojedinele byla popisována také apatie, deprese a zmatenost.

Popsané příznaky byly přechodné a nebyly hlášeny žádné závažné následky. Rychlost eliminace byla u vyšších dávek (kinetika prvního řádu) nezměněna. Léčba, pokud je třeba, je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu, 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.

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 20 mg omeprazolu 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 20 mg omeprazolu 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 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 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 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, zvyšuje počet 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* a, u hospitalizovaných pacientů, možná také *Clostridium difficile*.

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.

Se zvýšením sérových hladin gastrinu pravděpodobně souvisí zvýšený počet ECL buněk, pozorovaný u některých pacientů (dětí i dospělých), v průběhu dlouhodobé léčby omeprazolem. Tyto nálezy jsou považovány za klinicky bezvýznamné.

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 *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 hořčnatá sůl omeprazolu jsou acidolabilní, a proto se perorálně podávají ve formě enterosolventních pelet 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.

Biotransformace

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 však 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.

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 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.

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 hypergastrinémie v důsledku inhibice kyselá žaludeční sekrece. Podobné nálezy byly učiněny při podávání blokátorů H₂-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečné resekcii žaludečního fundu. Tyto změny tedy nejsou způsobeny žádným konkrétním léčivem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pelety: zrněný cukr (obsahuje sacharózu a kukuřičný škrob), laktóza, hypromelóza 2910/6, hyprolóza, natrium-lauryl-sulfát, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 Disperze 30%, makrogol 6000, mastek.

Prázdná želatinová tobolka obsahuje:

Tělo tobolky:

černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina.

Víčko tobolky:

Indigokarmín (E 132), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření lahvičky může být přípravek uchováván maximálně po dobu 3 měsíců při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání po prvním otevření přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná lahvička hnědé barvy (o velikostech 20, 40, 70 a 100 ml) s bílým HDPE šroubovacím uzávěrem, s vloženým vysoušedlem

nebo

bílá HDPE lahvička (o velikostech 15, 30 a 50 ml) s bílým plastovým šroubovacím uzávěrem a vloženým vysoušedlem a dětským bezpečnostním uzávěrem a bezpečnostním kroužkem garantujícím neporušenost originálního balení

nebo

bílá HDPE lahvička (o velikostech 15, 30 a 60 ml) s bílým plastovým šroubovacím uzávěrem a vloženým vysoušedlem a s bezpečnostním kroužkem garantujícím neporušenost originálního balení

nebo

oPA/Al/HDPE+PE+vysoušedlo+HDPE – Al blistr nebo oPA/Al/PVC – Al blistr, krabička.

Skleněná lahvička hnědé barvy:

7, 14, 15 tobolek ve 20ml lahvičce

28, 30 tobolek ve 40ml lahvičce

50, 60, 90 tobolek v 70ml lahvičce

90, 100 tobolek ve 100ml lahvičce

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem:

7, 14, 15 tobolek v 15ml lahvičce

28, 30, 60 (2x30) tobolek ve 30ml lahvičce

50, 100 (2x50) tobolek v 50ml lahvičce

HDPE lahvička:

7, 14, 15 tobolek v 15ml lahvičce

28, 30, 60 (2x30) tobolek ve 30ml lahvičce

50, 100 (2x50) tobolek v 60ml lahvičce

oPA/Al/HDPE+PE+vysoušedlo+HDPE – Al blistr a oPA/Al/PVC – Al blistr:

7 tobolek (1 blistr se 7 tobočkami), 14 tobolek (1 blistr se 14 tobočkami, 2 blistry každý se 7 tobočkami),

28 tobolek (4 blistry každý se 7 tobočkami, 2 blistry každý se 14 tobočkami), 56 tobolek (4 blistry každý se 14 tobočkami, 8 blistrů každý se 7 tobočkami)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem:

Lahvičku otevřete tlakem na dětský bezpečnostní uzávěr směrem dolů a otáčením proti směru hodinových ručiček.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/313/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 8. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 3. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 3. 2024