Sp. zn. sukls89492/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omeprazole Olikla 40 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg omeprazolu (ve formě 42,6 mg sodné soli omeprazolu). Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje 0,4 mg omeprazolu (ve formě 0,426 mg sodné soli omeprazolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Lahvička obsahuje bílý nebo téměř bílý lyofilizovaný prášek.
Rozpětí pH po rozpuštění a naředění 0,9% roztokem chloridu sodného je 9,3–10,3. Rozpětí pH po rozpuštění a naředění 5% roztokem glukózy je 8,9–9,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Omeprazole Olikla pro intravenózní použití je indikován u dospělých jako alternativa k perorální léčbě v následujících indikacích:

- Léčba duodenálních vředů.
- Prevence relapsu duodenálních vředů.
- Léčba žaludečních vředů.
- Prevence relapsu žaludečních vředů.
- Eradikace *Helicobacter pylori (H. pylori)* u vředové choroby gastroduodena 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 Zollingerova-Ellisonova syndromu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Alternativa k perorální léčbě
U pacientů, u kterých není vhodná perorální léčba, se doporučuje podat přípravek Omeprazole Olikla 40 mg jednou denně. U pacientů se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem se doporučuje podat úvodní dávku 60 mg i.v. Při potřebě vyššího dávkování je třeba dávku upravit individuálně. Pokud je nutné podávat vyšší dávky než 60 mg denně, doporučuje se dávku rozdělit do dvou denních dávek.

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 denní dávka 10–20 mg dostatečná (viz bod 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)
U starších lidí není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Zkušenosti s podáváním přípravku Omeprazole Olikla pro intravenózní podání dětem jsou omezené.

Způsob podání
Přípravek Omeprazole Olikla se podává jako intravenózní infuze po dobu 20–30 minut.

Návod na rekonstituci přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V přítomnosti jakéhokoli varovného příznaku (např. významný úbytek tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hematemeza 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. virové nálože) 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 vitaminu B_{12} (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. Tuto okolnost je třeba mít na paměti u pacientů se sníženými zásobami vitaminu B_{12} v těle nebo s rizikovými faktory pro jeho sníženou absorpci 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 klopidogrelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinický význam této interakce neníjasný. K prevenci tohoto rizika se nedoporučuje souběžné podávání omeprazolu a klopidogrelu.

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

Byly hlášeny případy závažné hypomagnezemie u pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezemie se může projevit závažnými příznaky, jako jsou únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie, ale počáteční příznaky 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 hypomagnezemii (např. diuretika), je třeba zvážit vyšetření hladiny magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

Velmi vzácně a vzácně byly v kombinaci s léčbou omeprazolem hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (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 celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10–40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být adekvátně léčeni a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitaminu D a kalcia.

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 má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit ukončení léčby přípravkem Omeprazole Olikla. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i při použití 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 Omeprazole Olikla 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 přerušení 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.

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

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, 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 třeba opatrnosti, pokud je omeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Monitorování terapeutických hladin digoxinu má být zintenzivněno.

Klopidogrel
Výsledky ze studií na zdravých dobrovolnících 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 účinného 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 příhod ve vztahu k těmto farmakokinetickým/farmakodynamickým interakcím. Současnému užívání omeprazolu a klopidogrelu je proto třeba se z preventivních důvodů vyhnout (viz bod 4.4).

Jiné léčivé látky
Absorpce posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itrakonazolu je významně snížena, klinická účinnost tedy 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 vitaminu 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 tehdy, pokud je upravována dávka fenytoinu. Monitorování a úprava dávky jsou nutné po ukončení léčby omeprazolem.

Neznámý mechanismus

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

Takrolimus
Souběžné podávání omeprazolu vedlo ke zvýšení sérových koncentrací takrolimu. Namístě je zesílené monitorování koncentrací takrolimu a renálních funkcí (clearance kreatininu), pokud je to 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 přerušení léčby omeprazolem.

Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4
Vzhledem k tomu, že omeprazol je metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, léčivé látky známé jako inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 (např. klarithromycin a vorikonazol) mohou zvyšovat sérové koncentrace omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu. Souběžná léčba vorikonazolem vedla k více než dvojnásobnému zvýšení 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 tehdy, 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 podávat v průběhu těhotenství.

Kojení
Omeprazol je vylučován do mateřského mléka, ale je nepravděpodobné, že by ovlivňoval kojené dítě při podávání doporučených dávek.

Fertilita
Studie na zvířatech s racemickou směsí omeprazolu nenaznačují účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Omeprazole Olikla pravděpodobně neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se objevit nežádoucí účinky jako závrať a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti nemají 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 nauzea/zvracení.

V kombinaci s léčbou omeprazolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány nebo na ně vzniklo podezření v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v období po uvedení na trh. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC).

Frekvence jsou definovány podle následující konvence:
Velmi časté (≥ 1/10)
Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Vzácné (≥ 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	hypomagnezemie; závažná hypomagnezemie může mít za následek hypokalcemii. Hypomagnezemie může také být spojena s hypokalemií
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	nespavost
Vzácné	agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné	agresivita, halucinace
Poruchy nervového systému	
Časté	bolest hlavy
Méně časté	závrať, parestezie, somnolence
Vzácné	poruchy chuti
Poruchy oka	
Vzácné	rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné	bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	
Časté	bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
Vzácné	sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza
Není známo	mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	

Méně časté	zvýšené hodnoty jaterních enzymů
Vzácné	hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné	selhání jater, encefalopatie u pacientů s preexistující poruchou jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka
Vzácné	alopecie, fotosenzitivita
Velmi vzácné	erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo	subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	fraktury celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)
Vzácné	artralgie, myalgie
Velmi vzácné	svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné	tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné	gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	malátnost, periferní edémy
Vzácné	zvýšené pocení

Ireverzibilní poškození zraku bylo hlášeno v ojedinělých případech kriticky nemocných pacientů, kterým byla podávána intravenózní injekce omeprazolu, zvláště ve vysokých dávkách, kauzální vztah však nebyl prokázán.

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. 120násobně vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byly hlášeny nauzea, zvracení, závratě, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojediněle byly popisovány apatie, deprese a zmatenost.

Příznaky 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.

V průběhu klinického hodnocení byly podávány intravenózní dávky až 270 mg za den a až 650 mg v průběhu tří dnů bez nežádoucích účinků závislých na dávce.

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 kyselé 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 kyselou žaludeční sekreci.

Účinek na kyselou žaludeční sekreci
Intravenózní podání omeprazolu vyvolává u lidí inhibici sekrece žaludeční kyseliny závislou na dávce. Aby bylo ihned dosaženo podobného efektu jako po opakovaném podání perorální dávky 20 mg omeprazolu, doporučuje se podat úvodní dávku 40 mg omeprazolu intravenózně. To se projeví okamžitým snížením žaludeční acidity a průměrným snížením 24hodinové žaludeční acidity o asi 90 % po podání intravenózní injekce i intravenózní infuze.

Inhibice kyselé žaludeční sekrece je závislá na ploše pod křivkou plazmatických koncentrací omeprazolu v závislosti na čase (AUC), a nikoli na aktuální plazmatické koncentraci v daném čase.

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfylaxe.

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 nejdůležitějším faktorem v rozvoji vředové choroby gastroduodena. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je asociována se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu žaludku.

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

Další účinky spojené s inhibicí 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 jakýmkoli 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* a, u hospitalizovaných pacientů, případně 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 na dobu 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.

Zvýšený počet ECL buněk pozorovaný u některých pacientů (dětí i dospělých), v průběhu dlouhodobé léčby omeprazolem, možná souvisí se zvýšením hladiny sérového gastrinu. Tyto nálezy jsou považovány za klinicky bezvýznamné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 polymorfně exprimovaném CYP2C19 zodpovědném 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 izoenzymy 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 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 vliv na dávkování omeprazolu.

Eliminace
Celková plazmatická clearance po jednorázovém podání je asi 30–40 l/h. 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. Téměř 80 % 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 pravděpodobně důsledkem sníženého efektu prvního průchodu játry a systémové clearance pravděpodobně způsobené inhibicí CYP2C19 omeprazolem a/nebo metabolity omeprazolu (např. sulfonem). Nebylo prokázáno, že by kterýkoli 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.

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 H_2-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečné resekci žaludečního fundu. Tyto změny tedy nejsou způsobeny žádným konkrétním léčivem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek
Dinatrium-edetát
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro infuzní roztok: 2 roky

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C po rekonstituci infuzním roztokem chloridu sodného (0,9 %) a po dobu 6 hodin při teplotě 25 °C po rekonstituci infuzním roztokem glukózy (5 %), zároveň je nutná ochrana před světlem.

Z mikrobiologického hlediska je třeba roztok použít ihned. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (třídy I), chlorbutylová pryžová zátka s hliníkovým uzávěrem.

Velikost balení: lahvičky 1, 5, 10 nebo 50 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Celý obsah jedné injekční lahvičky je nutné rozpustit v 5 ml a ihned poté naředit do 100 ml infuzního roztoku. Musí se použít infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzní roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Stabilita omeprazolu je ovlivňována aktuální aciditou infuzního roztoku, a z toho důvodu se k ředění nesmí používat jiné infuzní roztoky nebo jiný objem infuzních roztoků..

Vzhled po rekonstituci: čirý, bezbarvý roztok bez částic.

Příprava

1. Natáhněte 5 ml infuzního roztoku z infuzního vaku do injekční stříkačky.
2. Přidejte tento objem do injekční lahvičky s lyofilizovaným práškem omeprazolu. Protřepávejte lahvičku, dokud se veškerý obsah nerozpustí.
3. Natáhněte vzniklý roztok omeprazolu zpět do injekční stříkačky.
4. Vstříkněte roztok zpět do infuzního vaku.
5. Opakujte postup v bodech 1–4, dokud veškerý omeprazol není přemístěn z injekční lahvičky do infuzní lahve nebo vaku.

Alternativní způsob přípravy infuzního roztoku ve flexibilních obalech

1. Použijte oboustrannou přenosovou jehlu. Jeden konec se připojí k portu infuzního vaku, opačný konec jehly k injekční lahvičce s lyofilizovaným omeprazolem.
2. Rozpusťte omeprazol opakovaným přepouštěním infuzního roztoku tam a zpět mezi vakem a injekční lahvičkou.
3. Ujistěte se, že se veškerý omeprazol rozpustil. Infuzní roztok je třeba podávat po dobu 20–30 minut.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

09/149/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 5. 2023