

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ultop 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje omeprazolom 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: sacharosa

Jedna 20mg enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 105,8 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Dvoubarevné tvrdé želatinové tobolky s vrchní částí hnědorůžovou a spodní částí světle růžovou, obsahující bílé až světle žluté nebo světle růžové pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ultop je indikován k:

Dospělí

- Léčbě duodenálních vředů
- Prevenci relapsu duodenálních vředů
- Léčbě žaludečních vředů
- Prevenci relapsu žaludečních vředů
- Eradikaci *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby 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 Zollingerova-Ellisonova syndromu

Pediatrická populace

Děti starší než 1 rok a s hmotností ≥ 10 kg

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

Děti starší než 4 roky a dospívající

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Obvyklá dávka pro dospělé je 20 mg omeprazolu (1 tobolka) jednou denně před snídaní. Doba trvání léčby je obvykle 4 až 8 týdnů. U nemocných s velkými a rezistentními vředy, u nemocných se závažnou ezofagitidou a u kuřáků je doba trvání léčby delší.

Tento přípravek o síle 20 mg není určen k léčbě některých stavů zmíněných níže. V těchto případech je třeba použít omeprazol o síle 10 mg jiného držitele rozhodnutí o registraci.

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 jednou denně. Pokud léčba selže, dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně.

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 + klarithromycin 500 mg + amoxicilin 1000 mg, vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne nebo
- Omeprazol 20 mg + klarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne nebo
- Omeprazol 40 mg jednou denně a amoxicilin 500 mg a metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše třikrát denně po dobu jednoho týdne.

Léčba může být u všech režimů zopakována, pokud je 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 let, předešlá anamnéza žaludečních nebo 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 jednou denně, a proto je třeba upravit dávku individuálně.

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

Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu

U pacientů se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem je třeba dávkování individuálně přizpůsobit a pokračovat v léčbě, dokud je klinicky indikována. Doporučené počáteční dávkování je 60 mg omeprazolu jednou 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 je vhodné dávku rozdělit na dvě denní dávky.

Pediatrická populace

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

Léčba refluxní ezofagitidy

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu

Doporučení k dávkování je následující:

Věk	Tělesná 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 mají být dále vyšetřeni.

Děti starší než 4 roky a dospívající

*Léčba duodenálních vředů způsobených *H. pylori**

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

Léčba má být vedena lékařem specialistou.

Doporučení k dávkování jsou následující:

Tělesná hmotnost	Dávkování
15–30 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: omeprazol 10 mg, amoxicilin 25 mg/kg tělesné hmotnosti a klarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti vše podáno souběžně, 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 souběžně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.
> 40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: omeprazol 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 500 mg vše podáno souběžně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Starší osoby

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

Způsob podání

Doporučuje se podávat Ultop 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky ráno, raději mimo jídlo, spolknout tobolku v celku a zapít polovinou sklenice vody. Tobolky se nesmí kousat nebo drtit.

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V přítomnosti jakéhokoli varovného příznaku (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 klinické monitorování (např. virová nálož) 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 (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 léčivými 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 těžké hypomagnezemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezemie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závrať a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magneziiem.

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

V souvislosti s léčbou omeprazolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP).

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 zlomenin 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.

Interference s laboratorními testy

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

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

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí vyvolaných kmeny *Salmonella*, *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů, případně 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.

Subakutní kožní lupus erythematosus (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 Ultop. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Porucha renální funkce

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

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

Přípravek Ultop obsahuje sacharosu a sodík.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharoso-izomaltasovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Léčivé látky s absorpcí závislou na pH

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

Nelfinavir, atazanavir

Plazmatické koncentrace nelfinaviru a atazanaviru se snižují při souběžném podávání omeprazolu.

Souběžné podávání omeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz bod 4.3). Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrnou expozici nelfinaviru o přibližně 40 % a průměrná expozice farmakologicky aktivnímu metabolitu M8 byla snížena o přibližně 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. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo ke snížení expozice atazanaviru o přibližně 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 studií u zdravých dobrovolníků prokázaly farmakokinetickou (PK)/farmakodynamickou (PD) interakci mezi klopidogrelem (úvodní dávka 300 mg/denní udržovací dávka 75 mg) a omeprazolem (80 mg p.o. denně), vedoucí ke snížené expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 46 % a vedoucí ke snížení maximální inhibice (ADP indukované) agregace krevních destiček v průměru o 16 %.

Nekonzistentní údaje týkající se klinických důsledků PK/PD interakce omeprazolu, pokud jde o těžké kardiovaskulární příhody, byly hlášeny z obou studií, observačních i klinických. Jako preventivní opatření předběžné opatrnosti je nutno se vyvarovat souběžného užívání omeprazolu a klopidogrelu (viz bod 4.4).

Jiné léčivé látky

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

Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibitorem CYP2C19, hlavního enzymu v metabolismu omeprazolu. Metabolismus souběžně 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 koncentrací sachinaviru o přibližně 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 souběžně 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 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 s těžkou poruchou funkce jater, a pokud je indikována dlouhodobá léčba.

Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Výsledky tří prospektivních epidemiologických studií (více než 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 kojené dítě při užívání doporučených dávek.

Fertilita

Studie na zvířatech s racemickou směsí omeprazolu podávaného perorálně nenaznačují, že by byla ovlivněna fertilita.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Omeprazol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně se mohou 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 souvislosti s léčbou omeprazolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (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 seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v období po uvedení na trh. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvencí a tříd orgánových systémů (SOC). Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

SOC/frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné:	Hyponatremie
Není známo:	Hypomagnezemie (viz bod 4.4); těžká hypomagnezemie může vést k hypokalcemii. Hypomagnezemie může být také 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 (benigni)
Vzácné:	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza, mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s 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), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	Zlomeniny celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)
Vzácné:	Bolest kloubů, bolest svalů
Velmi vzácné:	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné:	Tubulointerstiální 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

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 reverzibilní kontroly žaludeční kyselá sekrece lze dosáhnout při podávání jednou denně.

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

Farmakodynamické účinky

Všechny farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na kyselou žaludeční sekreci.

Účinek na kyselou žaludeční sekreci

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

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

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

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfyaxe.

*Účinek na *H. pylori**

Výskyt infekce *H. pylori* je 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 rozvoje 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 související 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 jakýmkoliv vlivem včetně inhibitorů protonové pumpy, má za následek zvýšení počtu bakterií normálně přítomných v gastrointestinálním traktu. Léčba přípravky snižujícími sekreci žaludeční kyseliny může mít za následek mírně zvýšené riziko gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella*, *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 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.

Pediatrická populace

V nekontrolované klinické studii u dětí (1 až 16 let) 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 zaslepená klinická studie (studie HÉLIOT) podporuje účinnost a akceptovatelnou bezpečnost omeprazolu v kombinaci se dvěma antibiotiky (amoxicilin a klarithromycin) k léčbě *H. pylori* u dětí od 4 let s gastritidou: podíl *H. pylori* eradikovaných 74,2 % (23/31 pacientů) ve skupině omeprazol + amoxicilin + klarithromycin a 9,4 % (3/32 pacientů) ve skupině amoxicilin + klarithromycin.

Nebyl však zaznamenán prospěch z uvedené léčby, pokud jde o dyspeptické obtíže. Studie nedala žádnou informaci týkající se dětí mladších než 4 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Omeprazol a hořečnatá sůl omeprazolu jsou acidolabilní, a proto se perorálně podávají ve formě enterosolventních mikropellet v tobolkách nebo jako enterosolventní tablety. Absorpce omeprazolu je

rychlá, maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo 1-2 hodiny po podání dávky. Absorpce omeprazolu probíhá v tenkém střevě a je obvykle kompletní během 3 až 6 hodin. Souběžně podaná potrava nemá vliv na biologickou dostupnost omeprazolu. Systémová dostupnost (biologická dostupnost) po jednorázovém podání perorální dávky omeprazolu je přibližně 40 %. Po opakovaném podání jednou denně se biologická dostupnost zvyšuje až 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 vázána na specifickou izoformu CYP2C19 zodpovědnou za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě. Zbývající část je vázána na jinou specifickou izoformu, CYP3A4, zodpovědnou za tvorbu omeprazol sulfonu. Následkem vysoké afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál pro kompetitivní inhibici a metabolickou interakci typu léčivo-léčivo s jinými substráty pro CYP2C19. V důsledku nízké afinity k CYP3A4 nemá omeprazol potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Navíc, omeprazol nemá inhibiční vliv na hlavní isoenzymy CYP.

Přibližně 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 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. 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 (např. 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 osoby

U starších pacientů (75–79 let) je rychlost metabolismu omeprazolu poněkud snížena.

Pediatrická populace

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

metabolické kapacity pro omeprazol.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

zrněný cukr (sacharosa, kukuřičný škrob)

hyprolosa

mastek

zásaditý uhličitan hořečnatý, těžký

natrium-lauryl-sulfát

polysorbát 80

makrogol 6000

oxid titaničitý (E 171)

kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu (1:1) 30% disperze

Víčko obalu tobolky:

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

želatina

Tělo obalu tobolky:

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá HDPE lahvička uzavřená bílým PP pojistným uzávěrem s vysoušedlem obsahující silikagel, krabička.

Velikost balení: 14 a 28 enterosolventních tvrdých tobolek po 20 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 09/114/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 06. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 10. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).