

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Relumo 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 20 mg omeprazolu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje přibližně 12 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka (enterosolventní tobolka).

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tobolky Relumo jsou indikovány k léčbě příznaků refluxu (např. pálení žáhy, kyselé regurgitace) u dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování u dospělých

Doporučená dávka je 20 mg jednou denně po dobu 14 dnů.

Než dojde ke zlepšení příznaků, může být nutné užívat tobolky po dobu 2-3 po sobě následujících dnů.

U většiny pacientů dojde k úplnému ústupu symptomů pálení žáhy v průběhu 7 dnů. Jakmile dojde k úplnému ústupu symptomů, léčba má být ukončena.

##### Zvláštní skupiny pacientů

###### *Porucha funkce ledvin*

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

###### *Porucha funkce jater*

Pacienti s poruchou funkce jater se mají před začátkem léčby přípravkem Relumo poradit lékařem (viz bod 5.2).

###### *Starší pacienti*

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

### Způsob podání

Tobolky s omeprazolem se doporučuje podávat ráno, spolknout je v celku a zapít polovinou sklenice vody. Tobolky se nesmí kousat nebo drtit.

#### *Pacienti, kteří mají obtíže s polykáním*

Pacienti mohou tobolku otevřít, obsah spolknout a zapít polovinou sklenice vody nebo rozmíchat obsah v mírně kyselé tekutině, např. ovocné šťávě nebo jablečném pyré, nebo v neperlivé vodě. Pacienty je třeba upozornit, že tuto disperzi je třeba užít okamžitě (nebo během 30 minut) a vždy ji těsně před vypitím promíchat, sklenici ještě jednou vypláchnout polovinou sklenice vody a obsah vypít.

Alternativně mohou pacienti obsah tobolky vysát a pelety spolknout a zapít polovinou sklenice vody. Enterosolventní pelety se nesmí kousat.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Omeprazol se nesmí, podobně jako jiné inhibitory protonové pumpy (PPIs, *proton pump inhibitors*), podávat současně s nelonavirem (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V přítomnosti jakéhokoli varovného příznaku (např. významná ztráta tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hemateméze nebo meléna) a při přítomnosti žaludečního vředu či podezření na žaludeční vřed je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může zmírňovat příznaky onemocnění a oddálit stanovení diagnózy.

Souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné podávání atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy nevyhnutelné, doporučuje se provádět pečlivé klinické monitorování (tj. virová nálož) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg omeprazolu nemá být překračována.

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Při zahájení nebo ukončení léčby omeprazolem je třeba vzít v úvahu možnost interakcí s léčivými metabolizovanými prostřednictvím CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidogrelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. K prevenci tohoto rizika je třeba se vyhnout souběžnému podávání omeprazolu a klopidogrelu.

V souvislosti s léčbou omeprazolem byly velmi vzácně a vzácně 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), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

#### Subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE)

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

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

Pacienti s dlouhodobě se opakujícími příznaky dyspepsie nebo pálení žáhy mají navštěvovat svého lékaře v pravidelných intervalech. Zvláště pacienti starší 55 let, kteří denně užívají jakékoli volně prodejné léky k léčbě dyspepsie nebo pálení žáhy, mají informovat svého lékaře nebo lékárníka.

Pacienti mají být poučeni, aby se poradili s lékařem, pokud:

- měli v minulosti žaludeční vřed nebo podstoupili operaci gastrointestinálního traktu,
- jsou po dobu 4 nebo více týdnů na kontinuální symptomatické léčbě dyspepsie nebo pálení žáhy,
- mají žloutenku nebo závažnou poruchu funkce jater,
- jsou starší 55 let a jejich příznaky jsou nové nebo se v poslední době změnily.

Pacienti nemají užívat omeprazol k prevenci onemocnění.

#### 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.

#### Sacharóza

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

#### Sodík

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### **Vliv omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek**

##### Léčivé látky s absorpcí závislou na pH

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

##### *Nelfinavir, atazanavir*

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

Souběžné podávání omeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrnou expozici nelfinaviru o asi 40 % a průměrná expozice farmakologicky aktivnímu metabolitu M8 byla snížena o asi 75-90 %. Interakce může zahrnovat také inhibici CYP2C19.

Souběžné podávání omeprazolu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4). Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k 75% snížení expozice atazanaviru. Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci vlivu omeprazolu na expozici atazanaviru. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo ke snížení expozice atazanaviru o asi 30 % ve srovnání s podáním atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně.

#### *Digoxin*

Souběžné podávání omeprazolu (20 mg denně) a digoxinu zdravým dobrovolníkům zvýšilo biologickou dostupnost digoxinu o 10 %. Vzácně byla hlášena toxicita digoxinu. Je však třeba opatrnosti, pokud je omeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Monitorování terapeutických hladin digoxinu má být zintenzivněno.

#### *Klopidogrel*

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

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

#### *Jiné léčivé látky*

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

#### Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibitorem CYP2C19, hlavního enzymu v metabolismu omeprazolu. Metabolismus současně podávaných léčivých látek metabolizovaných CYP2C19 může být tedy snížen a systémová expozice těmito látkám zvýšena.

Příklady takových látek jsou R-warfarin a jiní antagonisté vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoin.

#### *Cilostazol*

Omeprazol v dávce 40 mg podávaný zdravým dobrovolníkům ve zkřížené studii zvyšoval hodnotu  $C_{max}$  a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 % a hodnoty jednoho z aktivních metabolitů o 29 %, resp. 69 %.

#### *Fenytoin*

Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu v průběhu prvních dvou týdnů po zahájení léčby omeprazolem a pokud je upravována dávka fenytoinu. Monitorování a úprava dávky je nutná po ukončení léčby omeprazolem.

#### Neznámý mechanismus

#### *Sachinavir*

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

#### *Methotrexát*

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

### *Takrolimus*

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

## **Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu**

### Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Vzhledem k tomu, že omeprazol je metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, léčivé látky známé jako inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 (např. klarithromycin a vorikonazol) mohou zvyšovat sérové hladiny omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu.

Souběžná léčba vorikonazolem vedla k více než zdvojnásobení expozice omeprazolu. Vzhledem k tomu, že vysoké dávky omeprazolu byly dobře tolerovány, není obecně nutné upravovat dávku omeprazolu. O úpravě dávky je však třeba uvažovat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a pokud je indikována dlouhodobá léčba.

### Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

Omeprazol lze užívat v průběhu těhotenství.

### Kojení

Omeprazol se vylučuje do mateřského mléka, ale je nepravděpodobné, že by při užívání doporučených dávek ovlivňoval kojené dítě.

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

Kategorie frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>SOC/frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
<i>Vzácné:</i>	Leukopenie, trombocytopenie
<i>Velmi vzácné:</i>	Agranulocytóza, pancytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
<i>Vzácné:</i>	Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
<i>Vzácné:</i>	Hyponatrémie
<i>Není známo:</i>	Hypomagnezémie; těžká hypomagnezémie může vést k hypokalcémii. Hypomagnezémie může být také spojena s hypokalémií.
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
<i>Méně časté:</i>	Nespavost
<i>Vzácné:</i>	Agitovanost, zmatenost, deprese
<i>Velmi vzácné:</i>	Agresivita, halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Časté:</i>	Bolest hlavy
<i>Méně časté:</i>	Závrať, parestézie, somnolence
<i>Vzácné:</i>	Porucha chuti
<b>Poruchy oka</b>	
<i>Vzácné:</i>	Rozmazané vidění
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
<i>Méně časté:</i>	Vertigo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
<i>Vzácné:</i>	Bronchospasmus
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
<i>Časté:</i>	Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
<i>Vzácné:</i>	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza
<i>Není známo:</i>	Mikroskopická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
<i>Méně časté:</i>	Zvýšené jaterní enzymy
<i>Vzácné:</i>	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
<i>Velmi vzácné:</i>	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s preexistující poruchou jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
<i>Méně časté:</i>	Dermatitida, pruritus, vyrážka, urtikaria
<i>Vzácné:</i>	Alopecie, fotosenzitivita, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
<i>Velmi vzácné:</i>	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
<i>Není známo:</i>	Subakutní kožní lupus erythematosus (viz bod 4.4)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	

<i>Vzácné:</i>	Artralgie, myalgie
<i>Velmi vzácné:</i>	Svalová slabost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
<i>Vzácné:</i>	Tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
<i>Velmi vzácné:</i>	Gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
<i>Méně časté:</i>	Malátnost, periferní edémy
<i>Vzácné:</i>	Zvýšené pocení

#### 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Existují pouze omezené informace o vlivu předávkování omeprazolem u člověka.

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). Byla hlášena nauzea, zvracení, závrať, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojedinele byla popisována také apatie, deprese a zmatenost.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC01

#### Mechanismus účinku

Omeprazol, racemická směs dvou enantiomerů, snižuje vysoce selektivním mechanismem sekreci žaludeční kyseliny. Omeprazol je specifickým inhibitorem protonové pumpy v parietální buňce. Účinkuje rychle a kontroly je dosaženo prostřednictvím reverzibilní inhibice kyselá žaludeční sekrece, lze jí dosáhnout při podávání jednou denně.

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

#### Farmakodynamické účinky

Všechny pozorované farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na sekreci žaludeční kyseliny.

### *Účinek na sekreci žaludeční kyseliny*

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

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

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

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

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfyaxe.

### *Další účinky mající vztah k inhibici kyselé žaludeční sekrece*

V průběhu dlouhodobé léčby byl hlášen poněkud vyšší výskyt žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem účinné inhibice kyselé žaludeční sekrece, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

Snížená kyselost žaludečního obsahu, vyvolaná jakýmkoliv vlivem včetně inhibitorů protonové pumpy, má za následek zvýšení počtu bakterií normálně přítomných v gastrointestinálním traktu. Léčba přípravky snižujícími sekreci žaludeční kyseliny může mít za následek mírně zvýšené riziko gastrointestinálních infekcí jako je *Salmonella* nebo *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně také *Clostridium difficile*.

Omeprazol, stejně jako všechna léčiva inhibující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B<sub>12</sub> (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 B<sub>12</sub> při dlouhodobé léčbě.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

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

### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem u zdravých jedinců je přibližně 0,3 l/kg tělesné hmotnosti. Omeprazol se z 97 % váže na plazmatické bílkoviny.

#### Biotransformace

Omeprazol je úplně metabolizován enzymovým systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu je závislá na polymorfně exprimovaném CYP2C19, zodpovědném za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě. Zbývající část je závislá na jiné specifické izoformě, CYP3A4, zodpovědné za tvorbu omeprazol sulfonu. Následkem vysoké afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál pro kompetitivní inhibici a metabolickou interakci typu léčivo-léčivo s jinými substráty pro CYP2C19. V důsledku nízké afinity k CYP3A4 nemá však omeprazol žádný potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Navíc omeprazol nemá inhibiční vliv na hlavní isoenzymy CYP.

Asi 3 % bělošské populace a 15-20 % asijské populace nemá funkční enzym CYP2C19 a označují se jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus omeprazolu katalyzován pravděpodobně zejména prostřednictvím CYP3A4. Po opakovaném podání dávky 20 mg omeprazolu jednou denně byla průměrná hodnota AUC u pomalých metabolizátorů 5 až 10násobně vyšší než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné maximální plazmatické koncentrace byly také vyšší, 3 až 5násobně. Tato zjištění nemají žádný dopad na dávkování omeprazolu.

#### Eliminace

Plazmatický eliminační poločas omeprazolu je obvykle kratší než jedna hodina jak po jednorázovém podání, tak po opakovaném perorálním podání jednou denně. Omeprazol je z plazmy zcela eliminován před podáním další dávky a není zde tendence ke kumulaci při podání jednou denně. Téměř 80 % perorálně podané dávky je vyloučeno močí ve formě metabolitů a zbytek stolicí, přičemž hlavní podíl je do stolice vylučován se žlučí.

#### Linearita/nelinearita

Hodnota AUC omeprazolu se zvyšuje po opakovaném podání. Tento vzestup je závislý na dávce a výsledkem je nelineární závislost AUC na dávce po opakovaném podání. Tato časová a dávková závislost je důsledkem sníženého efektu prvního průchodu játry a systémové clearance pravděpodobně způsobené inhibicí CYP2C19 omeprazolem a/nebo jeho metabolity (např. sulfonem). Nebylo prokázáno, že by kterýkoliv z metabolitů měl vliv na sekreci žaludeční kyseliny.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce jater*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nedochází ke změně farmakokinetiky omeprazolu, včetně systémové biologické dostupnosti a rychlosti eliminace.

##### *Starší pacienti*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V dlouhodobých studiích u laboratorních potkanů, kterým byl celoživotně podáván omeprazol, byla pozorována hyperplazie ECL buněk a výskyt karcinoidů. Tyto změny jsou výsledkem navozené dlouhodobé hypergastrinémie v důsledku inhibice sekrece žaludeční kyseliny. Podobné nálezy byly učiněny při podávání antagonistů H<sub>2</sub>-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečné resekcii žaludečního fundu. Tedy, tyto změny nejsou způsobeny žádnou konkrétní léčivou látkou.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

### Obsah tobolky:

Zrněný cukr (skládající se z kukuřičného škrobu a sacharózy)  
Hydroxid hořečnatý (obsahující kukuřičný škrob)  
Hydrogenfosforečnan sodný  
Hypromelóza 2910  
Natrium-lauryl-sulfát  
Manitol  
Sodná sůl karboxymethyl škrobu (Typ A)  
Mastek  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 6000  
Polysorbát 80  
Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1 disperze 30 %

### Složení tvrdé želatinové tobolky:

#### *Složení víčka:*

Oxid titaničitý (E 171)  
Indigokarmín (E 132)  
Želatina

#### *Složení těla:*

Oxid titaničitý (E 171)  
Želatina

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Relumo 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou baleny v

- blistrech složených z PVC-PE-PVDC/Al: 7 a 14 tobolek
- bílé HDPE lahvičce se silikagelovým vysoušedlem obsaženým v PP šroubovacím uzávěru: 7 a 14 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

09/144/22-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 4. 5. 2023

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 9. 2024