

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ortanol 10 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 10 mg omeprazolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje až 19,9 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Tvrdé želatinové tobolky se světle hnědým víčkem a světle hnědým tělem obsahující téměř bílé až světle hnědé pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Výdej přípravku bez porady s lékařem (bez lékařského předpisu):

Přípravek Ortanol 10 mg je indikován k:

- léčbě příznaků refluxu (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace) u dospělých.

Výdej přípravku na doporučení a pod dohledem lékaře (pouze na lékařský předpis):

Přípravek Ortanol 10 mg je indikován k:

Dospělí

- léčbě duodenálních vředů
- prevenci relapsu duodenálních vředů
- léčbě žaludečních vředů
- prevenci relapsu žaludečních vředů
- v kombinaci s vhodnými antibiotiky, k eradikaci *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby
- léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním nesteroidních antirevmatik NSAID
- prevenci žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u ohrožených pacientů
- léčbě refluxní ezofagitidy
- dlouhodobé udržovací léčbě pacientů s vyléčenou refluxní ezofagitidou
- léčbě symptomatické refluxní choroby jícnu
- léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu

Pediatrická populace

Děti starší 1 roku věku a s hmotností ≥ 10 kg

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

Dospívající a děti starší 4 let věku

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Výdej přípravku bez porady s lékařem

Dávkování

Dospělí

Léčba refluxu

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

Než dojde ke zlepšení příznaků, může být nutné užívat tablety po dobu 2-3 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

Předtím, než začnou pacienti s poruchou funkce jater užívat přípravek Ortanol, se mají poradit s lékařem (viz bod 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

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

Výdej přípravku na doporučení a pod dohledem lékaře

Dospělí

Léčba duodenálních vředů

Doporučená dávka u pacientů s aktivním duodenálním vředem je 20 mg přípravku Ortanol jednou denně. U většiny pacientů dojde k vyhojení za dva týdny. U těch pacientů, u kterých k úplnému vyhojení nedojde po počáteční léčbě, k němu obvykle dojde za další dva týdny léčby. U pacientů se slabě reagujícím duodenálním vředem se doporučuje 40 mg přípravku Ortanol jednou denně, přičemž k vyhojení dojde za čtyři týdny.

Prevence relapsu duodenálních vředů

K prevenci relapsu duodenálních vředů u *H. pylori* negativních pacientů nebo v případě, kde eradikace *H. pylori* není možná, je doporučená dávka 20 mg přípravku Ortanol jednou denně. U některých pacientů může stačit dávka 10 mg denně. Pokud léčba selže, lze dávku zvýšit na 40 mg.

Léčba žaludečních vředů

Doporučená dávka je 20 mg přípravku Ortanol jednou denně. U většiny pacientů dojde k vyhojení za čtyři týdny. U těch pacientů, u kterých k úplnému vyhojení nedojde po počáteční terapii, k němu obvykle dojde za další čtyři týdny léčby. U pacientů se slabě reagujícím žaludečním vředem se doporučuje 40 mg přípravku Ortanol jednou denně, přičemž k vyhojení dojde za osm týdnů.

Prevence relapsu žaludečních vředů

K prevenci relapsu u pacientů s nedostatečně reagujícím žaludečním vředem je doporučená dávka 20 mg přípravku Ortanol jednou denně. V případě potřeby lze dávku zvýšit na 40 mg přípravku Ortanol jednou denně.

*Eradikace *H. pylori* u vředové choroby*

K eradikaci *H. pylori* je při volbě antibiotik nutno zvážit snášenlivost léčiv individuálního pacienta, přičemž se musí postupovat s ohledem na národní, regionální či místní úroveň rezistence a respektovat léčebné pokyny.

- omeprazol 20 mg + klarithromycin 500 mg + amoxicilin 1 000 mg, každý dvakrát denně po dobu 1 týdne nebo
- omeprazol 20 mg + klarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), každý dvakrát denně po dobu 1 týdne nebo
- omeprazol 40 mg jednou denně + amoxicilin 500 mg + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), obojí třikrát denně po dobu 1 týdne.

V každém režimu lze léčbu opakovat, pokud je pacient dále *H. pylori* pozitivní.

Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID

Při léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním nesteroidních antirevmatik je doporučená dávka 20 mg přípravku Ortanol jednou denně. U většiny pacientů dojde k vyhojení za čtyři týdny. U těch pacientů, u kterých k úplnému vyhojení nedojde po počáteční léčbě, k němu obvykle dojde za další čtyři týdny léčby.

Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů

Při prevenci žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním nesteroidních antirevmatik u ohrožených pacientů (věk > 60, žaludeční a duodenální vředy v anamnéze, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu v anamnéze) je doporučená dávka 20 mg přípravku Ortanol jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka je 20 mg přípravku Ortanol jednou denně. U většiny pacientů dojde k vyhojení za čtyři týdny. U těch pacientů, u kterých k úplnému vyhojení nedojde po počáteční kúře, k němu obvykle dojde za další čtyři týdny léčby.

U pacientů s těžkou ezofagitidou se doporučuje 40 mg přípravku Ortanol jednou denně, přičemž k vyhojení obvykle dojde za osm týdnů.

Dlouhodobá udržovací léčba pacientů s vyléčenou refluxní ezofagitidou

Při dlouhodobé udržovací léčbě pacientů s vyléčenou refluxní ezofagitidou je doporučená dávka 10 mg přípravku Ortanol jednou denně. V případě potřeby lze dávku zvýšit na 20 až 40 mg přípravku Ortanol jednou denně.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je 20 mg přípravku Ortanol denně. Pacienti mohou dobře reagovat i na dávku 10 mg denně, a proto je potřeba zvážit individuální úpravu dávky.

Pokud se symptomy po 4 týdnech podávání 20 mg přípravku Ortanol denně nezlepší, doporučuje se provést další vyšetření.

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu

U pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem je nutno dávku individuálně upravit a v léčbě pokračovat tak dlouho, dokud je klinicky indikována. Doporučená zahajovací dávka je 60 mg přípravku Ortanol denně. Všichni pacienti s těžkou chorobou, kteří nedostatečně reagovali na jiné způsoby léčby, byli efektivně léčeni, a ve více než 90 % pacientů udržováni dávkami 20 až 120 mg přípravku Ortanol denně. Pokud dávka přípravku Ortanol přesáhne 80 mg denně, je nutno ji rozdělit a podávat dvakrát denně.

Pediatrická populace

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

Léčba refluxní ezofagitidy

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu

Doporučení k dávkování jsou následující:

Věk	Hmotnost	Dávkování
≥ 1 rok věku	10-20 kg	10 mg jednou denně. Dávku lze v případě potřeby zvýšit na 20 mg jednou denně.
≥ 2 roky věku	> 20 kg	20 mg jednou denně. Dávku lze v případě potřeby zvýšit na 40 mg jednou denně.

Refluxní ezofagitida: doba léčby je 4 až 8 týdnů.

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu: doba léčby je 2 až 4 týdny. Pokud se symptomy po 2 až 4 týdnech nedostanou pod kontrolu, je nutno pacienta dále vyšetřit.

Dospívající a děti starší 4 let věku

*Léčba duodenálního vředu způsobeného *H. pylori**

Při volbě vhodné léčebné kombinace je nutno přihlédnout k oficiálním národním, regionálním a místním pokynům týkajícím se bakteriální rezistence, trvání léčby (nejčastěji 7 dní, ale někdy až 14 dní) a správného použití antibakteriálních látek.

Na léčbu musí dohlížet lékař specialista.

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 se všechny podávají současně, dvakrát denně, po dobu 1 týdne.
31-40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: omeprazol 20 mg, amoxicilin 750 mg a klarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti se všechny podávají současně, dvakrát denně, po dobu 1 týdne.
> 40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: omeprazol 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 500 mg se všechny podávají současně, dvakrát denně, po dobu 1 týdne.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může postačovat denní dávka 10 až 20 mg (viz bod 5.2).

Starší osoby

U starších osob není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Způsob podání

Doporučuje se užívat tobolky přípravku Ortanol ráno a zapít jej polovinou sklenice vody. Tobolky se nesmějí žvýkat ani drtit.

Pacienti s potížemi s polykáním a děti, které mohou pít nebo polykat polotuhou stravou

Pacienti mohou tobolku otevřít a její obsah zapít polovinou sklenice vody nebo mohou obsah tobolky smístit s lehce kyselou tekutinou, např. ovocnou šťávou nebo jablečným moštem, nebo nesycenou vodou. Pacienty je nutno poučit, aby disperzi užili ihned (nebo do 30 minut) a aby ji vždy před vypitím promíchali, sklenici ještě jednou vypláchli vodou a obsah vypili.

Alternativně mohou pacienti tobolku cucat a pelety zapít polovinou sklenice vody. Enterosolventní pelety se nesmějí žvýkat.

4.3 Kontraindikace

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

Omeprazol se, stejně jako jiné inhibitory protonové pumpy (PPI), nesmí používat současně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při výskytu jakýchkoli varovných symptomů (např. výrazný neúmyslný úbytek na váze, opakované zvracení, dysfagie, hemateméze nebo melena) a v případě podezření nebo potvrzení žaludečního vředu je třeba vyloučit malignitu, protože léčba omeprazolem může potlačovat symptomy a tím oddálit stanovení diagnózy.

Současné podávání atazanaviru s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je kombinace atazanaviru s inhibitorem protonové pumpy nevyhnutelná, doporučuje se provádět pečlivé klinické sledování (např. množství virových částic) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg se 100 mg ritonaviru; dávka omeprazolu nesmí překročit 20 mg.

Omeprazol, jako všechny léčivé přípravky blokující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B₁₂ (cyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je nutno vzít v potaz u pacientů se sníženými tělesnými zásobami vitamínu B₁₂ nebo s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B₁₂ při dlouhodobé léčbě.

Omeprazol je inhibitorem CYP2C19. Při zahájení nebo ukončování léčby omeprazolem je nutno vzít v potaz potenciální interakce s léčivými přípravky metabolizovanými prostřednictvím CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidogrelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinický význam této interakce je nejistý. Jako opatření předběžné opatrnosti je nutno před současným užíváním omeprazolu a klopidogrelu varovat.

U pacientů léčených dlouhodobě PPIs, jako je omeprazol, byly hlášeny případy závažné 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, 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 PPI ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat PPI společně s digoxinem nebo jinými látkami, které mohou způsobit hypomagnezémii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

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 smrtelné, byly v souvislosti s léčbou omeprazolem hlášeny velmi vzácně a vzácně.

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.

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.

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 by měl neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař by měl zvážit vysazení přípravku Ortanol. 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 Ortanol 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.

Pediatrická populace

U některých dětí s chronickými chorobami může být potřebná dlouhodobá léčba, i když se nedoporučuje.

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

Jako ve všech případech dlouhodobé léčby, zvláště pokud trvá déle než 1 rok, musí být pacienti pravidelně sledováni.

Přípravek Ortanol obsahuje sacharosu a sodík

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

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

Léčba bez porady s lékařem:

Pacienti s dlouhodobými problémy s trávením nebo s pálením žáhy mají navštěvovat v pravidelných intervalech lékaře. Zvláště pacienti starší než 55 let, kteří denně užívají některé volně prodejné léčivé přípravky k léčbě poruchy trávení nebo pálení žáhy, mají informovat svého lékaře nebo lékárníka.

Pacienti mají být poučeni, aby žádali o radu lékaře, pokud:

- měli žaludeční vřed nebo podstoupili operaci zažívacího traktu
- se léčí po dobu 4 a více týdnů pro příznaky poruchy trávení nebo pálení žáhy
- mají žloutenku nebo závažnou poruchu funkce jater
- jsou starší než 55 let a příznaky jsou nové nebo se v poslední době změnily.

Pacienti nemají užívat omeprazol jako preventivní léčivo.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Léčivé látky s absorpcí závislou na hodnotě pH

Snížení žaludeční acidity během léčby omeprazolem může snižovat nebo zvyšovat absorpci léčivých látek, jejichž absorpce je na hodnotě žaludečního pH závislá.

Nelfinavir, atazanavir

Plasmatické hladiny nelfinaviru a atazanaviru jsou při současném podávání s omeprazolem sníženy.

Současné podávání omeprazolu s nelfinavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo střední hodnotu expozice nelfinaviru o asi 40 % a střední hodnota expozice farmakologicky aktivnímu metabolitu M8 byla snížena o asi 75 až 90 %. Tato interakce může rovněž zahrnovat inhibici CYP2C19.

Současné podávání omeprazolu s atazanavirem se nedoporučuje (viz bod 4.4). Současné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) a kombinace atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k 75% poklesu expozice atazanaviru. Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg vliv omeprazolu na expozici atazanaviru nekompensovalo. Současné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) s kombinací atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k přibližně 30 % snížení expozice atazanaviru v porovnání s kombinací atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednou denně.

Digoxin

Současná léčba omeprazolem (20 mg denně) a digoxinem zdravým jedincům zvýšilo biologickou dostupnost digoxinu o 10 %. Toxicita digoxinu byla hlášena vzácně. Je však třeba opatrnosti, pokud se omeprazol podává ve vysokých dávkách starším pacientům. Terapeutické sledování digoxinu pak musí být posíleno.

Klopidogrel

Výsledky ze studií se zdravými dobrovolníky ukázaly farmakokinetickou (PK)/farmakodynamickou (PD) 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 PK/PD interakcím omeprazolu. Z preventivních důvodů je proto třeba se vyhnout současnému užívání omeprazolu a klopidogrelu (viz bod 4.4).

Jiné léčivé látky

Absorpce posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významně snížena, což může vést ke zhoršení klinické účinnosti. U posakonazolu a erlotinibu je nutno současné užívání vyloučit.

Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibítozem CYP2C19, což je hlavní enzym metabolizující omeprazol. Metabolismus současně podávaných léčivých látek rovněž metabolizovaných CYP2C19 může tedy být oslaben a systémová expozice těmto látkám může být zvýšena. Příklady takových léčiv jsou R-warfarin a další antagonisté vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, podávaný ve zkřížené studii v dávkách 40 mg zdravým jedincům, zvyšoval hodnotu C_{max} a AUC cilostazolu o 18, respektive 26 %, a hodnoty C_{max} jednoho z jeho aktivních metabolitů o 29, respektive o 69 %.

Fenytoin

Během prvních dvou týdnů po zahájení léčby omeprazolem se doporučuje sledování plazmatických koncentrací fenytoinu a také pokud se dávka fenytoinu upraví. Monitorování a další úpravu dávky je nutno provést po ukončení léčby omeprazolem.

Neznámý mechanismus

Saquinavir

Současné podávání omeprazolu s kombinací saquinavir/ritonavir vedlo ke zvýšení plazmatických hladin saquinaviru přibližně o 70 %, což bylo u pacientů s HIV infekcí spojeno s dobrou snášenlivostí.

Takrolimus

Bylo hlášeno, že současné podávání omeprazolu zvyšuje sérové hladiny takrolimu. Je nutno intenzivněji sledovat koncentrace takrolimu i renální funkce (clearance kreatininu), přičemž v případě potřeby je nutno upravit dávku takrolimu.

Methotrexát

U některých pacientů byly hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu během současného podávání s inhibitory protonové pumpy. Pokud je methotrexát podáván ve vysokých dávkách, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby omeprazolem.

Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Jelikož je omeprazol metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, mohou léčivé látky známé jako inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 (jako je klarithromycin a vorikonazol) vést ke zvýšení sérových hladin omeprazolu tím, že sníží rychlost metabolizace omeprazolu. Současná léčba vorikonazolem vedla k více než dvojnásobné expozici omeprazolu. Jelikož vysoké dávky omeprazolu jsou dobře snášeny, úprava dávky omeprazolu se obvykle nevyžaduje. Úpravu dávky je však nutno zvážit u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a při dlouhodobé léčbě.

Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Léčivé látky, o nichž je známo, že indukují CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo oba izoenzymy (jako je rifampicin a třezalka tečkovaná), mohou vést ke sníženým sérovým hladinám omeprazolu tím, že zrychlí metabolizaci omeprazolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Výsledky tří prospektivních epidemiologických studií (více než 1000 exponovaných výsledků) nepoukazují na žádné nežádoucí účinky omeprazolu na průběh těhotenství ani na zdraví plodu/novorozence. Omeprazol lze během těhotenství užívat.

Kojení

Omeprazol se vylučuje do mateřského mléka, nicméně není pravděpodobné, že by měl při použití terapeutických dávek na dítě vliv.

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

Není pravděpodobné, že by přípravek Ortanol ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou točení hlavy a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se objeví, nesmí pacient řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (1 až 10 % pacientů) jsou bolesti hlavy, bolesti břicha, zácpa, průjem, flatulence 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 eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), viz bod 4.4.

Seznam nežádoucích účinků uvedených v tabulce

V klinických hodnoceních omeprazolu a po uvedení přípravku na trh byly zjištěny nebo bylo poято podezření na následující nežádoucí účinky. U žádného z nich nebyla zjištěna závislost na dávce. Dále uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti a třídy orgánových systémů. Kategorie četností jsou definovány podle následující zvyklosti: 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).

Třída orgánových systémů/četnost	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. Závažná hypomagnezemie může mít za následek 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:	Točení hlavy, parestezie, ospalost
Vzácné:	Poruchy chutí
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, 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:	Zvýšení jaterních enzymů
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů se stávající chorobou jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	Dermatitida, pruritus, vyrážka, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Velmi vzácné:	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo:	subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4).
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	Fraktury proximálního konce 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 edém
Vzácné:	Zvýšené pocení

Pediatrická populace

Bezpečnost omeprazolu byla hodnocena na celkem 310 dětech ve věku 0 až 16 let s poruchou kyselé žaludeční sekrece. Jsou k dispozici pouze omezené dlouhodobé údaje o bezpečnosti získané na 46 dětech podstupujících v průběhu klinického hodnocení udržovací léčbu těžké erozivní ezofagitidy omeprazolem, a to po dobu až 749 dní. Profil nežádoucích účinků byl obecně stejný jako u dospělých při krátkodobé i dlouhodobé léčbě. Ohledně účinků léčby omeprazolem na průběh puberty a růst nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje.

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:

4.9 Předávkování

O účincích předávkování omeprazolem u lidí jsou k dispozici jen omezené informace. V literatuře jsou popsány dávky až 560 mg, přičemž byla podána ojedinělá hlášení, kdy jednotlivé perorální dávky dosáhly až 2 400 mg omeprazolu (120násobek obvyklé doporučené klinické dávky). Byla hlášena nauzea, zvracení, točení hlavy, bolesti břicha, průjem a bolesti hlavy. V ojedinělých případech byla rovněž hlášena apatie, deprese a zmatenost.

Symptomy popsané v souvislosti s předávkováním omeprazolem jsou přechodné, přičemž nebyly hlášeny žádné závažné důsledky. Rychlost eliminace se se zvyšujícími se dávkami neměnila (kinetika prvního řádu). V případě potřeby je léčba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu (GORD), inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC01

Mechanismus účinku

Omeprazol, racemická směs dvou enantiomerů, snižuje kyselou žaludeční sekreci prostřednictvím vysoce cíleného mechanismu účinku. Je to specifický inhibitor protonové pumpy v parietálních buňkách. Působí rychle a při dávkování jednou denně poskytuje kontrolu prostřednictvím reverzibilní inhibice sekrece žaludeční kyseliny.

Omeprazol je slabá báze a v silně kyselém prostředí intracelulárních kanálků parietálních buněk je koncentrován a konvergován na aktivní formu, která inhibuje enzym $H^+ K^+$ -ATPázu – protonovou pumpu. Tento účinek na konečný krok procesu tvorby žaludeční kyseliny je závislý na dávce a poskytuje vysoce účinnou inhibici jak bazální, tak stimulované sekrece kyseliny, bez ohledu na vyvolávající podnět.

Farmakodynamické účinky

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

Účinky na kyselou žaludeční sekreci

Perorální podávání omeprazolu jednou denně poskytuje rychlou a účinnou inhibici denní a noční sekrece žaludeční kyseliny, přičemž maximálního účinku se dosáhne za 4 dny léčby. Při dávce omeprazolu 20 mg se poté u pacientů s duodenálním vředem dosahuje střední hodnoty poklesu žaludeční acidity během 24 hodin alespoň 80 %, přičemž střední hodnota poklesu maximálního výdeje kyseliny 24 hodin po podání dávky po stimulaci pentagastrinem je asi 70 %.

Perorální podávání omeprazolu v dávce 20 mg udržuje u pacientů s duodenálním vředem žaludeční hodnotu $pH \geq 3$ v průměru po dobu 17 hodin v rámci 24hodinového období.

V důsledku snížené sekrece kyseliny a žaludeční acidity snižuje/normalizuje omeprazol u pacientů s refluxní chorobou jícnu způsobem závislým na dávce expozici jícnu kyselinám.

Inhibice sekrece kyseliny souvisí s plochou pod křivkou popisující průběh koncentrace omeprazolu v čase (AUC) a nikoli se skutečnou koncentrací v plasmě v daný čas.

Během léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfylaxe.

Účinek na *H. pylori*

Výskyt infekce *H. pylori* souvisí s vředovou chorobou, včetně duodenální a žaludeční vředové choroby. *H. pylori* je hlavním faktorem vzniku gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou hlavním faktorem vzniku peptické vředové choroby. *H. pylori* je hlavním faktorem vzniku atrofické gastritidy, která je spojena se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu žaludku.

Eradikace *H. pylori* pomocí kombinace omeprazolu a antimikrobiálních látek je spojena s vysokou mírou vyhojení a dlouhodobou remisí peptických vředů.

Byly testovány duální terapie a bylo zjištěno, že jsou méně účinné než terapie trojkombinační. Lze je však zvážit v případech, kdy známá přecitlivělost vylučuje použití kterékoli z trojkombinace.

Další účinky související s inhibicí kyselé žaludeční sekrece

Během dlouhodobé léčby byly s mírně zvýšenou četností hlášeny žaludeční glandulární cysty. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem výrazné inhibice sekrece kyseliny, jsou benigní a zdá se, že jsou reverzibilní.

Snížená acidita prostředí v žaludku, navozená jakýmkoliv vlivem, včetně inhibice protonové pumpy, má za následek zvýšení počtu bakterií, které jsou normálně přítomny v gastrointestinálním traktu. Léčba léčivými přípravky snižujícími aciditu může vést k mírnému zvýšení rizika gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella a 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.

V průběhu dlouhodobé léčby omeprazolem byl u některých pacientů (dětí i dospělých) pozorován zvýšený počet ECL buněk pravděpodobně související se zvýšením sérových hladin gastrinu. Tyto nálezy jsou považovány za klinicky bezvýznamné.

Pediatrická populace

V nekontrolované klinické studii na dětech (ve věku 1 rok až 16 let) s těžkou refluxní ezofagitidou omeprazol v dávkách 0,7 až 1,4 mg/kg zlepšoval úroveň ezofagitidy v 90 % případů a významně snižoval refluxní symptomy. V jednoduše zaslepené studii byly děti ve věku 0 až 24 měsíců s klinicky diagnostikovanou refluxní chorobou jícnu léčeny 0,5, 1,0 nebo 1,5 mg omeprazolu/kg. Četnost zvracení/regurgitace poklesla po 8 týdnech léčby o 50 % bez ohledu na dávku.

Eradikace *H. pylori* u dětí

Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (studie Hélot) vedla ohledně účinnosti a přijatelné bezpečnosti omeprazolu ve spojení se dvěma antibiotiky (amoxicilin a klarithromycin) při léčbě infekce *Helicobacter pylori* u dětí ve věku 4 roky a starších s gastritidou k následujícím závěrům: míra eradikace *Helicobacter pylori*: 74,2 % (23/31 pacientů) při kombinaci omeprazol + amoxicilin + klarithromycin v porovnání s 9,4 % (3/32 pacientů) při kombinaci amoxicilin + klarithromycin. Ohledně dyspeptických symptomů však nebyl prokázán žádný klinický přínos. Tato studie nedává žádné informace o dětech mladších 4 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Omeprazol a hořečnatá sůl omeprazolu jsou v kyselinách nestabilní, a proto se perorálně podávají ve

formě enterosolventních granulí v tobolkách nebo tabletách. Absorpce omeprazolu je rychlá, přičemž maximálních hladin v plasmě se dosahuje za přibližně 1 až 2 hodiny po podání dávky. Absorpce omeprazolu probíhá v tenkém střevě a obvykle je ukončena za 3 až 6 hodin. Současné požití potravy nemá na biologickou dostupnost vliv. Systémová dostupnost (biologická dostupnost) po jednorázovém podání perorální dávky omeprazolu je přibližně 40 %. Po opakovaném podání jednou denně se biologická dostupnost zvyšuje na asi 60 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem u zdravých jedinců je přibližně 0,3 l/kg tělesné hmotnosti. Omeprazol je z 97 % vázán na plasmatické proteiny.

Biotransformace

Omeprazol je úplně metabolizován systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní podíl jeho metabolizace závisí na polymorfně exprimovaném CYP2C19, který odpovídá za tvorbu hydroxyomeprazolu, což je hlavní metabolit v plasmě. Zbývající část je závislá na jiné specifické izoformě, CYP3A4, která odpovídá za tvorbu sulfonu omeprazolu. V důsledku vysoké afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál ke kompetitivní inhibici a metabolickým lékovým interakcím s jinými substráty CYP2C19. V důsledku nízké afinity k CYP3A4 však omeprazol nemá potenciál k inhibici metabolismu jiných substrátů CYP3A4. Omeprazol navíc postrádá inhibiční účinky na hlavní enzymy CYP.

Přibližně 3 % bělošské populace a 15 až 20 % asijské populace postrádá funkční enzym CYP2C19 – tyto lidé se nazývají pomalí metabolizátoři. U takových jedinců je metabolismus omeprazolu pravděpodobně katalyzován CYP3A4. Po opakovaném podání dávky 20 mg omeprazolu jednou denně, byla střední hodnota AUC 5- až 10krát vyšší u pomalých metabolizátorů než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Střední hodnota maximálních plasmatických koncentrací byla rovněž vyšší, a to 3- až 5krát. Tato zjištění nemají na dávkování omeprazolu žádné dopady.

Eliminace

Plasmatický eliminační poločas omeprazolu je obvykle kratší než jedna hodina jak po jediné perorální dávce, tak po opakované perorální dávce jednou denně. Omeprazol je při podání jednou denně z plasmy úplně vyloučen před podáním další dávky a bez tendence k akumulaci při podání 1x denně. Téměř 80 % perorální dávky omeprazolu se vyloučí jako metabolity do moči, zbytek ve stolici, kam se primárně dostane žlučí.

Linearita/non-linearita

Hodnota AUC omeprazolu se s opakovaným podáním zvyšuje. Toto zvýšení je závislé na dávce a po opakovaném podání vede k nelineárnímu vztahu dávka-AUC. Tato závislost na čase a dávce je důsledkem poklesu metabolismu prvního průchodu játry a systémové clearance, což je pravděpodobně způsobeno inhibicí enzymu CYP2C19 omeprazolem a/nebo jeho metabolity (např. sulfonem). U žádného z metabolitů nebyl zjištěn žádný účinek na sekreci žaludeční kyseliny.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Metabolismus omeprazolu u pacientů s poruchou funkce jater je narušen, což vede ke zvýšení AUC. Nebylo prokázáno, že by omeprazol měl při podávání jednou denně tendenci k akumulaci.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika omeprazolu, včetně systémové biologické dostupnosti a rychlosti eliminace, je u pacientů se sníženou funkcí ledvin nezměněna.

Starší osoby

Rychlost metabolizace omeprazolu je u starších osob (75 až 79 let věku) poněkud snížena.

Pediatrická populace

Během léčby doporučenými dávkami u dětí od 1 roku věku byly získány podobné plasmatické koncentrace jako u dospělých. U dětí mladších 6 měsíců je clearance omeprazolu nízká v důsledku nízké kapacity k metabolizaci omeprazolu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při celoživotních studiích na krysách léčených omeprazolem byla pozorována hyperplazie žaludečních enterochromafinních buněk a výskyt karcinoidů. Tyto změny jsou výsledkem trvalé hypergastrinémie, která nastává sekundárně po inhibici kyselin. Podobná zjištění byla učiněna po léčbě antagonisty receptorů H₂, inhibitory protonové pumpy a po parciální fundektomii. Tyto změny tedy nejsou důsledkem přímého účinku žádné z jednotlivých léčivých látek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Zrněný cukr (obsahuje sacharosu a kukuřičný škrob)

Hypromelosa

Natrium-lauryl-sulfát

Povidon 25

Mastek

Těžký oxid hořečnatý

Kopolymer MA/EA 1:1 30% vodní disperze

Triethyl-citrát

Potah tobolek

Želatina

Oxid titaničitý E171

Žlutý oxid železitý E172

Červený oxid železitý E172

Může též obsahovat: černý oxid železitý E172

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Pro HDPE lahvičky:

Doba použitelnosti po prvním otevření: 100 dní.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Pro blistry:

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

Pro HDPE lahvičky:

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

Podmínky uchovávání lahvičky po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Výdej přípravku pouze na lékařský předpis

Al/Al blistr v baleních po 30, 56, 56x1 a 98 enterosolventních tvrdých tobolkách.

Bílá HDPE lahvička s vloženým vysoušedlem (nádobka se silikagelem) s PP šroubovacím uzávěrem: v krabičkách obsahujících 1 lahvičku po 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100 a 168 enterosolventních tvrdých tobolkách nebo v krabičkách obsahujících 2 lahvičky po 28, 49, 50 a 168 enterosolventních tvrdých tobolkách.

Výdej přípravku bez lékařského předpisu

Al/Al blistr v baleních po 7, 14, 15, 28 enterosolventních tvrdých tobolkách.

Bílá HDPE lahvička s vloženým vysoušedlem (nádobka se silikagelem) s PP šroubovacím uzávěrem: v krabičkách obsahujících 1 lahvičku po 7, 14, 15 a 28 enterosolventních tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d.,
Verovškova 57
1526, Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/181/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 6. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 8. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 6. 2024