

Sp. zn. sukls122552/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omeprazol Neuraxpharm 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 20 mg omeprazolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

- Jedna tobolka 20 mg obsahuje 108 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Omeprazol Neuraxpharm 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky: tobolky o délce asi 18 mm, s neprůhledným žlutým víčkem a tělem, obsahující téměř bílé až krémově bílé kulaté mikrogranule

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba bez porady s lékařem:

Omeprazol Neuraxpharm 20 mg je indikován k léčbě příznaků refluxu (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace) u dospělých.

Léčba na doporučení a pod dohledem lékaře:

Přípravek Omeprazol Neuraxpharm 20 mg je indikován k:

Dospělí

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

Pediatrické použití

Děti od 1 roku a s hmotností ≥ 10 kg

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

Děti od 4 let a dospívající

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba bez porady s lékařem:

Dávkování u dospělých

Léčba příznaků refluxu (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace)

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

Než dojde ke zlepšení příznaků, může být nutné užívat tobolky 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 by měla být ukončena.

Léčba na doporučení a pod dohledem lékaře:

Dávkování u dospělých

Léčba duodenálních vředů

Doporučená dávka u pacientů s aktivním duodenálním vředem je 20 mg přípravku Omeprazol Neuraxpharm jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení vředové léze do dvou týdnů. U pacientů, u kterých nenastalo úplné zhojení po počáteční léčbě, dojde ke zhojení během dalších dvou týdnů léčby. U pacientů se špatně reagujícím duodenálním vředem se doporučuje 40 mg přípravku Omeprazol Neuraxpharm 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 přípravku Omeprazol Neuraxpharm jednou denně. U některých pacientů může být dostatečná dávka 10 mg denně. Pokud léčba selže, dávka může být zvýšena na 40 mg.

Léčba žaludečních vředů

Doporučená dávka je 20 mg přípravku Omeprazol Neuraxpharm 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 přípravku Omeprazol Neuraxpharm 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 přípravku Omeprazol Neuraxpharm jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně.

*Eradikace *H. pylori* u vředové choroby*

Výběr antibiotika k eradikaci *H. pylori* by měl respektovat individuální snášenlivost pacientem a

národní, regionální či místní úroveň rezistence a doporučení pro léčbu.

- Omeprazol Neuraxpharm 20 mg + clarithromycin 500 mg + amoxicilin 1000 mg, vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne nebo
- Omeprazol Neuraxpharm 20 mg + clarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne nebo
- Omeprazol Neuraxpharm 40 mg jednou denně a amoxicilin 500 mg a metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), oba 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 přípravku Omeprazol Neuraxpharm 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, předchozí anamnéza žaludečních a duodenálních vředů, předchozí anamnéza krvácení do horní části zažívacího traktu) je doporučená dávka 20 mg přípravku Omeprazol Neuraxpharm jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka je 20 mg přípravku Omeprazol Neuraxpharm 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 přípravku Omeprazol Neuraxpharm 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 přípravku Omeprazol Neuraxpharm jednou denně. Pokud je třeba, lze dávku zvýšit na 20-40 mg jednou denně.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je 20 mg denně. Pacienti mohou dobře reagovat na 10 mg denně, a proto je třeba upravit dávku individuálně. Pokud není dosaženo kontroly symptomů po čtyřech týdnech podávání 20 mg přípravku Omeprazol Neuraxpharm denně, doporučuje se provést další vyšetření.

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu

U pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem je třeba dávkování individuálně přizpůsobit a pokračovat v léčbě, dokud je klinicky indikována. Doporučené počáteční dávkování je 60 mg přípravku Omeprazol Neuraxpharm denně. Všichni nemocní s těžkou formou nemoci, kteří nedostatečně reagovali na jiné léčebné postupy, byli účinně léčeni a ve více než 90 % případů udržování v remisi dávkami 20-120 mg přípravku Omeprazol Neuraxpharm denně. Při denní dávce vyšší než 80 mg je vhodné dávku rozdělit na dvě denní dávky.

Dávkování u dětí

Děti starší než 1 rok a s hmotností ≥ 10 kg

Léčba refluxní ezofagitidy

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu

Doporučení k dávkování je následující:

Věk	Hmotnost	Dávkování
-----	----------	-----------

≥ 1 rok	10 – 20 kg	10 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 20 mg jednou denně, pokud je třeba.
≥ 2 roky	> 20 kg	20 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně, pokud je třeba.

Refluxní ezofagitida: Doba léčby je 4-8 týdnů.

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu: Doba léčby je 2-4 týdny. Pokud není dosaženo kontroly symptomů po 2-4 týdnech léčby, pacienti by měli být dále vyšetřeni.

Děti starší než 4 roky a dospívající

Léčba duodenálních vředů způsobených H. pylori

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

Léčba by měla být vedena specialistou.

Doporučení k dávkování jsou následující:

Hmotnost	Dávkování
15-30 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: Omeprazol Neuraxpharm 10 mg, amoxicilin 25 mg/kg tělesné hmotnosti a clarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti, vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.
31-40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: Omeprazol Neuraxpharm 20 mg, amoxicilin 750 mg, clarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti, vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.
> 40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: Omeprazol Neuraxpharm 20 mg, amoxicilin 1 g a clarithromycin 500 mg, vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poškozenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti (> 65 let)

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

Způsob podání

Přípravek Omeprazol Neuraxpharm se doporučuje podávat ráno, raději mimo jídlo, spolknout celé tobolky a zapít polovinou sklenice vody. Tobolky se nesmí kousat nebo drtit.

Pacienti, kteří mají obtíže s polykáním a děti, které umí 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 omeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku

uvedenou v bodě 6.1.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V přítomnosti jakéhokoliv z alarmujících symptomů (např. významná nechtěná ztráta tělesné hmotnosti, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza nebo meléna) a při podezření nebo přítomnosti žaludečního vředu je třeba vyloučit maligní onemocnění, neboť léčba může zmírňovat příznaky onemocnění a pozdržet stanovení diagnózy.

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

Omeprazol, stejně jako všechna léčiva blokující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B12 (cyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. Toto je třeba mít na paměti při dlouhodobé léčbě pacientů se sníženými zásobami vitamínu B12 nebo rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B12.

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Při zahájení nebo ukončení léčby omeprazolem je třeba brát v úvahu možnost interakcí s léčivy metabolizovanými CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidoogrem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinický význam této interakce je nejistý. K prevenci tohoto rizika je třeba se vyvarovat souběžnému podávání omeprazolu a klopidoogru.

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

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, např. rodu *Salmonella* a *Campylobacter* (viz bod 5.1).

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

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin kyčle, zápěstí nebo páteře, 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.

Hypomagnezémie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnezémie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok.

Hypomagnezémie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitorem protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

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

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Omeprazol Neuraxpharm přerušit alespoň 5 dní před

měření CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitory protonové pumpy.

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 Omeprazol Neuraxpharm. 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.

Léčba bez porady s lékařem:

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

Pacienti by měli 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 by neměli užívat omeprazol jako preventivní léčivo.

Pomocné látky

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 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 asi o 40 % a průměrná expozice farmakologicky aktivnímu metabolitu M8 byla snížena asi o 75-90 %. Interakce může

zahrnovat i inhibici CYP2C19.

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

Digoxin

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

Klopidogrel

Ve zkřížené klinické studii byl podáván klopidogrel (300 mg zahajovací dávka a dále 75 mg/den) samotný a s omeprazolem (80 mg ve stejnou dobu jako klopidogrel) po dobu 5 dní. Expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu byla snížena o 46 % (den 1) a 42 % (den 5), pokud byl klopidogrel podáván spolu s omeprazolem. Průměrná inhibice agregace krevních destiček (IPA) byla snížena o 47 % (24 hodin) a 30 % (den 5), pokud byl klopidogrel podáván spolu s omeprazolem. V jiné studii bylo prokázáno, že podávání klopidogrelu a omeprazolu v různou dobu nezabrání jejich interakci, která je pravděpodobně vyvolána inhibičním vlivem omeprazolu na CYP2C19. Z observačních a klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje o klinickém významu této farmakokinetické/farmakodynamické interakce ve vztahu k závažným kardiovaskulárním příhodám.

Jiné léčivé látky

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

Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibitorem CYP2C19, hlavního enzymu v metabolismu omeprazolu. Metabolismus současně podávaných léčivých látek metabolizovaných rovněž 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 podávaný v dávce 40 mg zdravým dobrovolníkům ve zkřížené studii zvyšoval hodnotu C_{\max} a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 %, a hodnoty jednoho z aktivních metabolitů o 29 %, resp. 69 %.

Fenytoin

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

Neznámý mechanismus

Sachinavir

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

Takrolimus

Souběžné podávání omeprazolu vedlo ke zvýšení sérových koncentrací takrolimu. Je třeba provádět

zesílené monitorování koncentrací takrolimu a renálních funkcí (clearance kreatininu), a pokud je to nutné, upravit dávkování takrolimu.

Methotrexát

Při souběžném podávání s inhibitory protonové pumpy byly u některých pacientů hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba zvážit dočasné přerušení léčby omeprazolem.

Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Vzhledem k tomu, že omeprazol je metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, léčivé látky známé jako inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 (např. klarithromycin a vorikonazol) mohou zvyšovat sérové koncentrace omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu. Souběžná léčba vorikonazolem vedla k více než dvojnásobnému zvýšení expozice omeprazolu. Vzhledem k tomu, že vysoké dávky omeprazolu byly dobře tolerovány, není obecně nutné upravovat dávku omeprazolu. O úpravě dávky je však třeba uvažovat u pacientů se závažným poškozením funkce jater a pokud je indikována dlouhodobá léčba.

Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Výsledky tří prospektivních epidemiologických studií (více než 1000 expozic) ukazují, že omeprazol nemá nežádoucí účinky na průběh těhotenství nebo na zdraví plodu a novorozence. Omeprazol lze užívat v průběhu těhotenství.

Omeprazol je vylučován do mateřského mléka, ale je nepravděpodobné, že by ovlivňoval kojence při užívání terapeutických dávek.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Omeprazol Neuraxpharm pravděpodobně neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se objevit nežádoucí účinky jako závratě a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti by neměli řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány nebo očekávány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v poregistračním období. U žádného nežádoucího účinku nebyla zjištěna závislost na dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle četností a třídy orgánových systémů (SOC). Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), 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:	Hyponatrémie
Není známo:	Hypomagnezémie (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Nespavost
Vzácné:	Agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné:	Agrese, halucinace
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závratě, parestézie, ospalost
Vzácné:	Poruchy chuti
Poruchy oka	
Vzácné:	Neostré vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné:	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nausea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
Vzácné:	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza
Není známo:	Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s již existující poruchou jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	Dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita
Velmi vzácné:	Multiformní erytém, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo:	Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4).
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	zlomenina kyčle, zápěstí nebo páteře (viz bod 4.4)
Vzácné:	Bolest kloubů, bolest svalů
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:	Nevolnost, periferní edémy
Vzácné:	Zvýšené pocení

Pediatrická populace

Bezpečnost omeprazolu byla hodnocena na celkem 310 dětech ve věku 0 až 16 let s poruchou kyselé žaludeční sekrece. Existují pouze omezené bezpečnostní údaje při dlouhodobém užívání u 46 dětí, kterým byl v klinickém hodnocení dlouhodobě podáván omeprazol k léčbě těžké erozivní ezofagitidy po dobu až 749 dnů. Profil nežádoucích účinků byl obecně stejný jako u dospělých při krátkodobé i dlouhodobé léčbě. Neexistují dlouhodobé údaje o vlivu podávání omeprazolu na průběh puberty a růst.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02B C01

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Všechny farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na žaludeční sekreci.

Účinek na kyselou žaludeční sekreci

Perorální podání omeprazolu jednou denně umožňuje rychlou a trvalou inhibici denní i noční sekrece žaludeční kyseliny s dosažením maximálního účinku po 4 dnech léčby. 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 asi o 70 %; měřeno 24 hodin po aplikaci.

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

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

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfyaxe.

*Účinek na *H. pylori**

Výskyt infekce *H. pylori* je vázán na peptickou vředovou chorobu, včetně duodenálních a žaludečních vředů. *H. pylori* je hlavní příčinou vývoje gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou nejdůležitějším faktorem ve vývoji peptické vředové choroby. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je asociována se zvýšeným rizikem vývoje karcinomu žaludku.

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

Zkoumány byly dvojkombinační režimy a bylo zjištěno, že jsou méně účinné než trojkombinační režimy. O těchto režimech je třeba uvažovat v případech, kdy známá přecitlivělost brání použití trojkombinačních režimů.

Další účinky mající vztah k inhibici kyselé žaludeční sekrece

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

Snížená kyselost žaludečního obsahu, vyvolaná jakýmkoliv podnětem včetně inhibitorů protonové pumpy, má za následek zvýšení počtu bakterií normálně přítomných v gastrointestinálním traktu. Léčba přípravky snižujícími sekreci žaludeční kyseliny může mít za následek mírně zvýšené riziko gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella* nebo *Campylobacter*.

Pediatrické použití

V nekontrolované klinické studii u dětí (1 až 16 roků) s těžkou refluxní ezofagitidou zlepšoval omeprazol v dávce 0,7 až 1,4 mg/kg ezofagitidu v 90 % případů a významně snižoval příznaky refluxu. V jednostranně zaslepené studii byly děti s diagnózou refluxní choroby jícnu ve věku 0-24 měsíců léčeny omeprazolem v dávce 0,5; 1,0 nebo 1,5 mg/kg. Po 8 týdnech léčby se frekvence zvracení/regurgitace snížila o 50 % bez ohledu na podávanou dávku.

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.

*Eradikace *H. pylori* u dětí*

Randomizovaná, dvojitě slepá klinická studie (studie HÉLIOT) podporuje účinnost a akceptovatelnou bezpečnost omeprazolu v kombinaci se dvěma antibiotiky (amoxicilin a klarithromycin) k léčbě *H. pylori* u dětí od 4 roků s gastritidou: podíl *H. pylori* eradikovaných 74,2 % (23/31 pacientů) ve skupině omeprazol + amoxicilin + klarithromycin a 9,4 % (3/32 pacientů) ve skupině amoxicilin + klarithromycin. Nebyl však zaznamenán klinický prospěch z uvedené léčby, pokud jde o dyspeptické obtíže. Studie nedala žádnou informaci týkající se dětí mladších než 4 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Omeprazol a hořčnatá sůl omeprazolu jsou acidolabilní, a proto se perorálně podávají ve formě enterosolventních granulí v tobolkách nebo tabletách. Absorpce omeprazolu je rychlá, maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 1-2 hodiny po podání dávky. Absorpce omeprazolu probíhá v tenkém střevě a je obvykle dokončena během 3 až 6 hodin. Současně podaná potrava nemá vliv na biologickou dostupnost omeprazolu. Systémová dostupnost (biologická dostupnost) po jednorázovém podání perorální dávky omeprazolu je asi 40 %. Po opakovaném podání jednou denně se biologická dostupnost zvyšuje až na asi 60 %.

Distribuce

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

Biotransformace

Omeprazol je úplně metabolizován enzymovým systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu je vázána na specifickou izoformu CYP2C19 zodpovědnou za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě. Zbývající část je 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 omeprazol potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Navíc omeprazol nemá inhibiční vliv na hlavní enzymy CYP.

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

Eliminace

Plazmatický eliminační poločas omeprazolu je obvykle kratší než jedna hodina jak po jednorázovém podání, tak po opakovaném perorálním podávání jednou denně. Omeprazol je z plazmy zcela eliminován před podáním další dávky a není zde tendence ke kumulaci při podávání 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.

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 poškozenou funkcí 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 poškozenou funkcí 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.

Pediatrickí pacienti

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 hypergastrinémie v důsledku inhibice kyselé žaludeční sekrece. Podobné nálezy byly učiněny při podávání blokátorů H_2 -receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečné fundektomii. Tyto změny tedy nejsou způsobeny přímým účinkem jakékoli konkrétní léčivé látky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Zrněný cukr (obsahují kukuřičný škrob a sacharózu)

Natrium-lauryl-sulfát

Hydrogenfosforečnan sodný

Mannitol

Hypromelosa 2910/6

Makrogol 6000

Mastek

Polysorbát 80

Oxid titaničitý (E 171)

Kopolymer MA/EA 1:1 30% disperze

Víčko a tělo tobolek:

Želatina

Chinolinová žlut' (E 104)

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

HDPE lahvička: Použijte do 3 měsíců po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

OPA/Al/PVC-Al blistr: Uchovávejte v původním obalu.

HDPE lahvička: Uchovávejte lahvičku těsně uzavřenou.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistr.

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 tobolek; nemocniční balení 500 tobolek

HDPE lahvička se silikagelovým vysoušedlem vloženým do polypropylenového uzávěru:

5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90 a 100 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

náměstí Republiky 1078/1

110 00 Praha 1 – Nové Město

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

09/178/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 4. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 12. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 5. 2023