

Sp.zn.sukls122925/2013

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 10 mg

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg

Enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

Jedna tobolka obsahuje omeprazolium 10 mg

Jedna tobolka obsahuje omeprazolium 20 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 10 mg tobolka obsahuje 40 mg sacharosy.

Jedna 20 mg tobolka obsahuje 80 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Popis přípravku:

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 10 mg – tvrdé želatinové tobolky velikosti 3, víčko červené neprůhledné a tělo oranžové neprůhledné s potiskem „O10“, obsahující bílé až béžové granule.

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg – tvrdé želatinové tobolky o velikosti 2, víčko modré neprůhledné a tělo oranžové neprůhledné s potiskem „O20“, obsahující bílé až béžové granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek OMEPRAZOL TEVA PHARMA tobolky je indikován k:

Léčba bez porady s lékařem:

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

Léčba na doporučení a pod dohledem lékaře:

Dospělí

- Léčbě duodenálních vředů
- Prevenci relapsu duodenálních vředů
- Léčbě žaludečních vředů
- Prevenci relapsu žaludečních vředů

- Eradikaci *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby v kombinaci s vhodnými antibiotiky
- Léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID
- Prevenci žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů
- Léčbě refluxní ezofagitidy
- Dlouhodobé léčbě pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou
- Léčbě symptomatické refluxní choroby jícnu
- Léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu

Pediatrické použití

Děti starší než 1 rok a s hmotností ≥ 10 kg

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

Děti starší než 4 roky a dospívající

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba bez porady s lékařem

Dávkování

Léčba refluxu

Dávkování u dospělých

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 by měla 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 OMEPRAZOL TEVA PHARMA, lékař by jim měl poradit (viz bod 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

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

Způsob podání

OMEPRAZOL TEVA PHARMA tablety se doporučuje podávat ráno spolknout celé a zapít polovinou sklenice vody. Enterosolventní tvrdé tablety se nesmí kousat nebo drtit.

Léčba na doporučení a pod dohledem lékaře:

Dávkování

Dospělí

Léčba duodenálních vředů

Doporučená dávka u pacientů s aktivním duodenálním vředem je OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg 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 omeprazolu jednou denně a ke zhojení obvykle dojde v průběhu čtyř týdnů.

Prevence relapsu duodenálních vředů

K prevenci relapsu duodenálního vředu u pacientů *H. pylori* negativních nebo v případě, že eradikace *H. pylori* není možná, se doporučuje podávat OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg 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 OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení v průběhu čtyř týdnů. U pacientů, u kterých nenastalo úplné zhojení po počáteční léčbě, obvykle dojde ke zhojení v průběhu dalších čtyř týdnů léčby. U pacientů se špatně reagujícím žaludečním vředem se doporučuje 40 mg omeprazolu jednou denně a ke zhojení obvykle dojde v průběhu osmi týdnů.

Prevence relapsu žaludečních vředů

Doporučená dávka k prevenci relapsu u pacientů se špatně reagujícím žaludečním vředem je OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg 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 TEVA PHARMA 20 mg + klarithromycin 500 mg + amoxicilin 1000 mg, vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne
nebo
- OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg + klarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne
nebo
- omeprazol 40 mg jednou denně a amoxicilin 500 mg a metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše třikrát denně po dobu jednoho týdne.

Léčba může být u všech režimů zopakována, pokud je pacient dále *H. pylori* pozitivní.

Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID

Doporučená dávka k léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID je OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg 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, předchozí anamnéza žaludečních a duodenálních vředů, předchozí anamnéza krvácení do horní části zažívacího traktu) je doporučená dávka OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka je OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení v průběhu čtyř týdnů. U pacientů, u kterých nedošlo k úplnému zhojení po počáteční léčbě, dojde obvykle ke zhojení v průběhu dalších čtyř týdnů léčby.

U pacientů s těžkou refluxní ezofagitidou se doporučuje 40 mg omeprazolu jednou denně a ke zhojení dojde obvykle v průběhu osmi týdnů.

Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou

Doporučená dávka k dlouhodobé léčbě pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou je OMEPRAZOL TEVA PHARMA 10 mg jednou denně. Pokud je třeba, lze dávku zvýšit na 20-40 mg omeprazolu jednou denně.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je OMEPRAZOL TEVA PHARMA 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 OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg denně, doporučuje se provést další vyšetření.

Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu

Dávkování je třeba individuálně přizpůsobit a pokračovat v léčbě, dokud je klinicky indikována. Doporučené počáteční dávkování je 60 mg omeprazolu 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 denně. Při denní dávce vyšší než 80 mg je vhodné dávku rozdělit na dvě denní dávky.

Pediatrická populace

Děti starší než 1 rok a s 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 adolescenti

*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 lékařem specialistou.

Doporučení k dávkování jsou následující:

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

Zvláštní skupiny pacientů

Poškození funkce ledvin

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

Poškození 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

OMEPRAZOL TEVA PHARMA tobolky se doporučuje podávat ráno, raději mimo jídlo, spolknout celé 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. **NESMÍ SE** používat mléko nebo voda syčená oxidem uhličitým.

Enterosolventní pelety se nesmí kousat.

4.3 Kontraindikace

Omeprazol je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na omeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Kombinační léčba s klarithromycinem nesmí být použita u nemocných s poruchou jaterních funkcí.

Omeprazol nesmí být podáván s atazanavirem, protože významně snižuje expozici atazanaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Když se zahajuje nebo ukončuje léčba omeprazolem, je třeba brát v úvahu možnost interakcí s léčivy metabolizovanými CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidogrelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. K prevenci tohoto rizika se nedoporučuje souběžné podávání omeprazolu a klopidogrelu.

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 inhibitory 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.

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.

Interference s laboratorními testy
Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením pro neuroendokrinní nádory. Abyste se vyhnuli této interferenci, léčba omeprazolem by měla být dočasně přerušena pět dní před měřením hladiny CgA.

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. rody *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.

Omeprazol enterosolventní tablety obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy-galaktózy nebo insuficiencí sacharázy-isomaltázy by tento přípravek neměli užívat.

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 prodejné 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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Léčivé látky s absorpcí závislou na pH

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

Nelfinavir, atazanavir

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

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

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

Souběžné podávání omeprazolu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).

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

Digoxin

Souběžné podávání omeprazolu (20 mg denně) a digoxinu zdravým dobrovolníkům zvýšilo biologickou dostupnost digoxinu o 10 %. Vzácně byla hlášena toxicita digoxinu. Je třeba opatrnosti, pokud je omeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Monitorování terapeutických hladin digoxinu 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 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 jinou dobu nevede k odstranění interakce, která je pravděpodobně vyvolána inhibičním vlivem omeprazolu na CYP2C19.

Z observačních a klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje klinicky závažných kardiovaskulárních událostí ve vztahu k těmto PK/PD interakcím.

Jiné léčivé látky

Absorbce 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 CYP2C19 může být tedy snížen a systémová expozice těmto látkám zvýšena. Příklady takových látek jsou R-warfarin a jiní antagonisté vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoin.

Cilostazol

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

Fenytoin

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

Neznámý mechanismus

Sachuinavir

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

Takrolimus

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

Methotrexát

U některých pacientů byly hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu během současného podávání s inhibitory protonové pumpy. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba zvážit dočasné vysazení omeprazolu.

Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

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

Těhotenství

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.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 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 v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v preregistračním období. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četností a třídy orgánových systémů (SOC). Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté (≥ 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, tj. 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:	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné:	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení
Vzácné:	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza, mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s již preexistující poruchou jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	Dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita
Velmi vzácné:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)
Vzácné:	Bolest kloubů, bolest svalů
Velmi vzácné:	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné:	Intersticiální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Malátnost, periferní edémy
Vzácné:	Zvýšené pocení

Pediatrická populace

Bezpečnost omeprazolu byla hodnocena na celkem 310 dětech ve věku 0 až 16 let s poruchou kyselých 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 jednotlivá perorální dávka dosáhla až 2400 mg omeprazolu (tj. 120 krát vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byla hlášena nevolnost, zvracení, závratě, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojedinele byla popisována apatie, deprese a zmatenost.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu, inhibitor protonové pumpy; ATC kód: A02 BC01

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

Všechny farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na žaludeční sekreci.

Účinek na kyselou žaludeční sekreci

Perorální podání omeprazolu jednou denně umožňuje rychlou a účinnou inhibici denní i noční sekrece žaludeční kyseliny s maximálním účinkem po 4 dnech léčby. Jednorázovým podáním omeprazolu 20 mg

je dosaženo průměrně alespoň 80 % snížení 24hodinové žaludeční acidity u pacientů s duodenálním vředem a průměrného snížení maximální sekrece po stimulaci pentagastrinem asi o 70 %; měřeno 24 hodin po aplikaci.

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

U pacientů s refluxní chorobou jícnu omeprazol snižuje/normalizuje v závislosti na dávce expozici jícnu kyselému žaludečnímu obsahu jako následek snížené žaludeční sekrece a žaludeční acidity. Inhibice 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 průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfylaxe.

*Účinek na *H. pylori**

Výskyt infekce *H. pylori* je vázán na vředovou chorobu gastroduodena, včetně duodenálních a žaludečních vředů. *H. pylori* je hlavní příčinou vývoje gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou nejdůležitějším faktorem ve vývoji vředové choroby gastroduodena. *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 precitlivělost 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 účinné inhibice kyselé žaludeční sekrece, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

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

Chromogranin A (CgA) se také zvyšuje v důsledku snížené žaludeční acidity. Tento CgA-modifikující účinek nelze prokázat pět dní po ukončení léčby PPI.

Pediatrická populace

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.

*Eradikace *H. pylori* u dětí*

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Omeprazol a hořečnatá sůl omeprazolu jsou acidolabilní, a proto se perorálně podávají ve formě enterosolventních granulí v tvrdých želatinových tobolkách. K absorpci dochází v tenkém střevě.

Nejvyšších hodnot v plasmě dosahuje omeprazol v průběhu 1 až 3 hodin po podání.

Plasmatický poločas činí cca 40 minut a úplná plasmatická clearance dosahuje 0,3 až 0,6 l/min. U malého procenta pacientů (špatných metabolizérů CYP 2 C 19) byla pozorována snížená míra vylučování omeprazolu. V těchto případech může být konečný poločas vylučování přibližně trojnásobně delší oproti normální hodnotě a oblast pod křivkou plasmatické koncentrace (AUC) se může zvýšit až desetinásobně.

Distribuce

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

Bioekvivalence OMEPRAZOL TEVA PHARMA tobolky a OMEPRAZOL TEVA PHARMA enterosolventní tablety byla prokázána jak pro plochu pod křivkou plasmatických koncentrací omeprazolu v závislosti na čase (AUC), tak pro maximální plasmatickou koncentraci omeprazolu (C_{max}) pro všechny dávky, 10 mg, 20 mg a 40 mg.

Omeprazol se hromadí jako slabá báze v kyselém prostředí systému nitrobuněčných kanálků parietálních buněk. V tomto kyselém prostředí se omeprazol protonizuje a mění se na účinnou substanci – sulfenamid omeprazolu. Tato účinná substance se na sekrečním povrchu parietální buňky žaludku kovalentně váže na žaludeční protonovou pumpu (H^+, K^+ -ATPáza) a inhibuje její aktivitu. Proto je délka inhibice kyselé sekrece výrazně delší, než je období, kdy se v plasmě nachází báze omeprazolu. Stupeň inhibice kyselé sekrece koreluje přímo s plochou pod křivkou plasmatické koncentrace a času (AUC), nikoliv však s plasmatickou koncentrací v kterémkoliv daném čase.

Metabolismus

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 plasmě. Zbývající část je vázána na jinou specifickou izoformu, CYP3A4, zodpovědnou za tvorbu omeprazol sulfonu. Následkem vysoké afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál pro kompetitivní inhibici a metabolickou interakci typu léčivo-léčivo s jinými substráty pro CYP2C19. V důsledku nízké afinity k CYP3A4 nemá omeprazol potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Navíc, omeprazol nemá inhibiční vliv na hlavní isoenzymy CYP.

Malé procento pacientů nemá funkční enzym CYP 2C19 a mají sníženou míru vylučování omeprazolu. V plasmě se objevují sulfon, sulfid a hydroxy-omeprazol. Tyto metabolity nemají na sekreci kyseliny žádný významný vliv. 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 plasmatické koncentrace byly také 3 až 5x vyšší. Tyto nálezy nemají vliv na dávkování omeprazolu.

Vylučování

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

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 (tj. sulfonem). Nebylo prokázáno, že by kterýkoliv z metabolitů měl vliv na kyselou žaludeční sekreci.

Zvláštní skupiny pacientů

Poškozená funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin byla kinetika omeprazolu velmi podobná kinetice u zdravých subjektů. Ale vzhledem k tomu, že vylučování ledvinami je pro metabolizovaný omeprazol nejdůležitější cestou vylučování, snižuje se míra tohoto vylučování úměrně zhoršené funkci ledvin. Jestliže se omeprazol podává jednou denně, lze jeho akumulaci zabránit.

Starší pacienti

U starších pacientů je biologická dostupnost omeprazolu mírně vyšší a míra vylučování je nepatrně nižší. Ale jednotlivé hodnoty jsou téměř stejné jako u mladých zdravých subjektů a nezdá se, že by tolerance u starších pacientů léčených normálními dávkami omeprazolu byla snížena.

Po nitrožilním podání 40mg omeprazolu v průběhu pěti dnů se absolutní měřená biologická dostupnost zvýšila asi o 50%; to lze vysvětlit sníženou jaterní clearance vlivem saturace enzymu CYP 2C19.

Poškozená funkce jater

U pacientů s chronickým onemocněním jater je hodnota clearance omeprazolu snižena a plazmatický poločas se může zvýšit až na přibližně tři hodiny. Biologická dostupnost pak může být vyšší než 90 %. Omeprazol podávaný v dávkovacím režimu 20 mg jednou denně po dobu čtyř týdnů byl dobře snášen a nebyla zjištěna žádná akumulace ani omeprazolu, ani jeho metabolitů.

Biologická dostupnost jednorázové dávky omeprazolu per os je přibližně 35 %. Při opakovaném podání se tato biologická dostupnost zvyšuje asi na 60 %. U pacientů s omezením jaterních funkcí může být zvýšena i přes 90% v důsledku snížení first-pass efektu.

Současné podání s jídlem snižuje míru absorpce.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V dlouhodobých studiích u laboratorních potkanů, kterým byl celoživotně podáván omeprazol, byla pozorována hyperplazie ECL buněk a výskyt karcinoidů žaludku. Tyto změny jsou výsledkem navozené dlouhodobé hypergastrinémie v důsledku inhibice kyselé žaludeční sekrece. Podobné nálezy byly učiněny

při podávání blokátorů H2-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečném vyříznutí žaludečního fundu. Tedy, tyto změny nejsou způsobeny žádným konkrétním léčivem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 10 mg

Zrněný cukr (sacharosa + kukuřičný škrob)

Sodná sůl karboxymethylškrobu Typ A

Natrium lauryl-sulfát

Povidon K30

–

Dodekahydrát fosforečnanu sodného

Hydroxid sodný

Hypromelóza

Kopolymer MA/EA (1:1)

Triethyl citrát

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Erythrosin (E127)

Chinolinová žlut' (E104)

Červený oxid železitý (E172)

Želatina

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg

Zrněný cukr (sacharosa + kukuřičný škrob)

Sodná sůl karboxymethylškrobu Typ A

Natrium lauryl-sulfát

Povidon K30

Dodekahydrát fosforečnanu sodného

Hydroxid sodný

Hypromelóza

Kopolymer MA/EA (1:1)

Triethyl citrát

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Erythrosin (E127)

Chinolinová žlut' (E104)

Indigokarmín (E132)

Želatina

Potisk

Šelak

Bezvodý etanol

Isopropyl alkohol

Propylene glykol

N-butyl alkohol

Polyvinylpirolidon

Hydroxid sodný

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bílá HDPE lahvička, PP uzávěr s vloženým vysoušedlem obsahující silikagel.
Al-Al blistr.

Velikost balení:

Výdej přípravku pouze na lékařský předpis:

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 10 mg
30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100 a 500 tobolek.

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg
15, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100 a 500 tobolek.

Výdej přípravku bez lékařského předpisu:

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 10 mg
5, 7, 14, 15, 20, 21, 28 tobolek.

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg
5, 7, 14 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

TEVA Pharma B.V.,
Utrecht, Nizozemsko

8. ČÍSLO REGISTRACE

OMEPRAZOL TEVA PHARMA 10 mg 09/005/08-C
OMEPRAZOL TEVA PHARMA 20 mg 09/006/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23.1.2008 / 2.10.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

2.10.2013