

Sp.zn.sukls99584/2013

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ortanol 10 mg

Enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje omeprazolium 10 mg.

Pomocné látky:

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 58 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Světle hnědé víčko, světle hnědé tělo, každé s potiskem "OME 10", obsahující bílé až béžové pelety (granule).

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

Pediatrické použití

Děti starší 1 roku věku a s hmotností ≥ 10 kg

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

Děti starší 4 let věku a dospívající

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Výdej přípravku bez porady s lékařem

Dávkování u dospělých

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 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 Ortanol, měli by se 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

Dávkování u dospělých

Léčba duodenálních vředů

Doporučená dávka u pacientů s aktivním duodenálním vředem je 20 mg 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 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 doporučena dávka 20 mg 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 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 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 jednou denně. V případě potřeby lze dávku zvýšit na 40 mg 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
- 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
- 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 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 jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka je 20 mg 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 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 jednou denně. V případě potřeby lze dávku zvýšit na 20 až 40 mg jednou denně.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je 20 mg 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 omeprazolu 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 denně. Všichni pacienti s těžkou chorobou, kteří nedostatečně reagovali na jiné způsoby léčby, byli efektivně léčeni, a ve více než 90 % pacientů udržování dávkami 20 až 120 mg omeprazolu denně. Pokud dávka přesáhne 80 mg denně, je nutno ji rozdělit a podávat dvakrát denně.

Dávkování u pediatrické populace

Děti starší než 1 rok věku a s 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.

Děti starší 4 let věku a dospívající

Léčba duodenálního vředu způsobeného *H. pylori*

Při volbě vhodné léčebné kombinace je nutno přihlídnout 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 (> 65 let věku)

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

Způsob podání

Doporučuje se užívat přípravek Ortanol 10 mg ráno, přednostně bez jídla, 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 smísit 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

Přecitlivělost na omeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Omeprazol se stejně jako jiné inhibitory protonové pumpy 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, hematemaze nebo melena) a v případě podezření nebo potvrzení žaludečního vředu je nutno 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 léky 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 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.

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

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, 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 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 hypomagnezemií (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 na neuroendokrinní tumory

Léky indukované snížení žaludeční acidity způsobuje sekundární zvýšení hladin sérového chromograninu A (CgA). Zvýšená hladina CgA může způsobit falešně pozitivní výsledky diagnostických vyšetření na neuroendokrinní nádory. Aby se předešlo této interferenci, léčba omeprazolem by měla být dočasně přerušena a to nejméně pět dní před CgA vyšetřením.

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

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

Přípravek Ortanol 10 mg obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s vrozeným deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy-galaktosy nesmějí tento přípravek užívat.

Léčba bez porady s lékařem:

Pacienti s dlouhodobými problémy s trávením nebo s 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 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

V překřížené klinické studii byl klopidogrel (300 mg nárazová dávka následovaná 75 mg/den) podáván samotný a s omeprazolem (80 mg ve stejný čas jako klopidogrel) po dobu 5 dní. Expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu se snížila o 46 % (1. den) a o 42 % (5. den), pokud se klopidogrel a omeprazol podávaly společně. Střední hodnota inhibice agregace krevních destiček se snížila o 47 % (24 hodin) a o 30 % (5. den), pokud se klopidogrel a omeprazol podávaly společně. V jiné studii bylo prokázáno, že podávání klopidogrelu a omeprazolu v různý čas nezabránilo jejich interakci, což je pravděpodobně způsobeno inhibičním účinkem omeprazolu na CYP2C19. V observačních a klinických studiích byly získány nekonzistentní údaje ohledně klinických důsledků této farmakokinetické/farmakodynamické interakce, pokud jde o velké kardiovaskulární příhody.

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 inhibitorem CYP2C19, což je hlavní enzym metabolizující omeprazol. Metabolismus současně podávaných léčivých látek rovněž metabolizovaných CYP2C19 může tedy být oslaben a systémová expozice těmito 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 plasmatických 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 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by přípravek Ortanol 10 mg 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

Nejčastějšími nežádoucími účinky (1 až 10 % pacientů) jsou bolesti hlavy, bolesti břicha, zácpa, průjem, flatulence a nauzea/zvracení.

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 (viz bod 4.4). Závažná hypomagnezemie může mít za následek hypokalcemii. |
| 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 |
| 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 tkáň | |
| Méně časté: | Dermatitida, pruritus, vyrážka, kopřivka |
| Vzácné: | Alopecie, fotosenzitivita |
| Velmi vzácné: | Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | |
| 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: | Intersticiální nefritida |
| 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.

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: 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 kyseliny

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 kyselinu může vést k mírnému zvýšení rizika gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella*, *Campylobacter* a *Clostridium difficile*.

Chromogranin A (CgA) se také zvyšuje v důsledku snížené žaludeční acidity. Tento CgA-modifikující účinek nemůže být prokázán pět dní po ukončení léčby inhibitory protonové pumpy.

Omeprazol, stejně jako všechna léčiva blokující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B12 (cyanocobalamin) 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.

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 *Helicobacter pylori* u dětí

Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (studie Héliot) 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.

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 jaterních funkcí

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

Pelety

Částečně substituovaná hyprolosa

Mikrokrytalická celulóza

Laktosa

Povidon 25

Polysorbát 80

Mastek

Oxid hořečnatý

Methakrylátový kopolymer typ C, 30% vodní disperze
Triethyl-citrát
Magnesium-stearát

Tobolky

Víčko a tělo tobolky přípravku Ortanol 10 mg:

Želatina
Oxid titaničitý E171
Žlutý oxid železitý E172
Červený oxid železitý E172
Černý oxid železitý E172

Potiskový inkoust

Šelak
Propylenglykol
Roztok amoniaku 28%
Černý oxid železitý E172

nebo

Šelak
Černý oxid železitý E172
Propylenglykol
Roztok amoniaku 30%
Hydroxid draselný

6.2. Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti přípravku v HDPE lahvičkách po prvním otevření: 3 měsíce.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Blistr: uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Lahvička: uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Výdej přípravku pouze na lékařský předpis

Alu/Alu blistr v baleních po 30, 56, 56x1 a 98 tobolekách.

Bílé HDPE lahvičky s PP pojistným šroubovacím uzávěrem a (integrovaným) vysoušedlem v krabičkách obsahujících 1 lahvičku po 30, 49, 50 a 168 tobolekách nebo v krabičkách obsahujících 2 lahvičky po 28, 49, 50 a 168 tobolekách.

Výdej přípravku bez lékařského předpisu

Alu/Alu blistr v baleních po 7, 14, 15, 28 tobolekách.

Bílé HDPE lahvičky s PP pojistným šroubovacím uzávěrem a (integrovaným) vysoušedlem v krabičkách obsahujících 1 lahvičku po 7, 14, 15 a 28 tobolekách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/181/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.6.2006 / 11.8.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

26.11.2013