

**Příloha č. 2 ke sdělení sp.zn. sukls52713/2013**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**Ortanol 20 mg**

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tobolka obsahuje 20 mg omeprazolium.

Pomocné látky:

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 116 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Enterosolventní tvrdé tobolky bílé barvy s černým potiskem „OME 20“ na obou částech, uvnitř bílé až béžové pelety.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Ortanol 20 mg je indikován k:

Dospělí

- léčbě duodenálních vředů
- prevenci recidivy duodenálních vředů
- léčbě žaludečních vředů
- prevenci recidivy žaludečních vředů
- v kombinaci s vhodnými antibiotiky, k eradikaci *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) při peptické vředové chorobě
- léčbě žaludečních a duodenálních vředů vyvolaných nesteroidními antirevmatiky
- prevenci žaludečních a duodenálních vředů vyvolaných nesteroidními antirevmatiky u ohrožených pacientů
- léčbě refluxní ezofagitidy
- dlouhodobé udržovací léčbě pacientů s vyléčenou refluxní ezofagitidou
- léčbě symptomatické gastroezofageální refluxní choroby
- léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu

Pediatrické použití

*Děti starší 1 roku a  $\geq 10$  kg*

- léčba refluxní ezofagitidy
- symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace při gastroezofageální refluxní nemoci

*Děti a dospívající starší 4 let věku*

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

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### 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 kúře, 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 recidivy duodenálních vředů*

K prevenci recidivy duodenálních vředů u *H. pylori* negativních pacientů nebo tam, kde eradikace *H. pylori* není možná, je doporučena dávka 20 mg jednou denně. U některých pacientů může stačit dávka 10 mg. 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 recidivy žaludečních vředů*

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

###### *Eradikace *H. pylori* při peptické vředové chorobě*

K eradikaci *H. pylori* je při volbě antibiotik nutno zvážit snášenlivost léčiv individuálního pacienta, přičemž se musí postupovat s ohledem na národní, regionální a místní vzory rezistence a 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 s amoxicilinem 500 mg a metronidazolem 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazolem 500 mg), obojí třikrát denně po dobu 1 týdne.

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

###### *Léčba žaludečních a duodenálních vředů vyvolaných nesteroidními antirevmatiky*

Při léčbě žaludečních a duodenálních vředů vyvolaných nesteroidními antirevmatiky je doporučena 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 vyvolaných nesteroidními antirevmatiky u ohrožených pacientů*

Při prevenci žaludečních a duodenálních vředů vyvolaných nesteroidními antirevmatiky 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 gastroezofageální refluxní nemoci*

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

Pokud se symptomy po 4 týdnech léčby přípravkem 20 mg denně nedostanou pod kontrolu, 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, jak je to klinicky indikováno. Doporučená zahajovací dávka je 60 mg denně. Všichni pacienti s těžkou chorobou a nedostatečnou odpovědí na jiné způsoby léčby byly efektivně залéčeni, přičemž více než 90 % pacientů zůstalo na dávce 20 až 120 mg denně. Pokud dávka přesáhne 80 mg denně, je nutno ji rozdělit a podávat dvakrát denně.

#### Dávkování u dětí

##### *Děti starší než 1 rok a $\geq 10$ kg*

##### *Léčba refluxní ezofagitidy*

##### *Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace při gastroezofageální refluxní nemoci*

Dávkovací doporučení jsou následující:

Věk	Hmotnost	Dávkování
$\geq 1$ rok věku	10-20 kg	10 mg jednou denně. Dávku lze v případě potřeby zvýšit na 20 mg jednou denně.
$\geq 2$ 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 při gastroezofageální refluxní nemoci:* doba léčby je 2 až 4 týdny. Pokud se symptomy po 2 až 4 týdnech nedostanou pod kontrolu, je nutno pacienta dále vyšetřit.

##### *Děti a dospívající starší 4 let věku*

##### *Léčba duodenálního vředu způsobeného *H. pylori**

Při volbě vhodné kombinací léčby 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 vhodnému použití antibakteriálních látek.

Na léčbu musí dohlížet specialista.

Dávkovací doporučení 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 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 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 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 20 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 smístit s lehce kyselou tekutinou, např. ovocnou šťávou nebo jablečným moštem nebo nesycenou vodou. Pacienty je nutno poučít, aby disperzi užíli ihned (nebo do 30 minut) a aby ji vždy před vypitím promíchali a zapili polovinou sklenice vody.

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 z pomocných látek.

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 jakýchkoli varovných symptomech (např. výrazný nechtěný úbytek na váze, opakované zvracení, dysfagie, hemateméze nebo meléna) a při podezření na žaludeční vřed nebo při žaludečním vředu je nutno vyloučit malignitu, protože léčba může potlačovat symptomy a oddálit diagnózu.

Současné podávání atazanaviru s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud se má za to, že kombinace atazanaviru s inhibítorem protonové pumpy je nevyhnutelná, doporučuje se pečlivé klinické sledování (např. virová nálož) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg se 100 mg ritonaviru; dávka omeprazolu nesmí překročit 20 mg.

Omeprazol, jako všechny léky blokující kyseliny, může snižovat absorpci vitamínu B<sub>12</sub> (cyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je nutno vzít v potaz u dlouhodobě léčených pacientů se sníženými tělesnými zásobami nebo s rizikovými faktory snížené absorpce vitamínu B<sub>12</sub>.

Omeprazol je inhibítorem 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.

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

Přípravek Ortanol 20 mg obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášlivostí galaktosy, s vrozeným deficitem laktasy nebo s malabsorpcí glukosy-galaktosy nesmějí tento přípravek užívat.

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

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 inhibítorem 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 působit 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.

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

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

##### Účinky omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

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

Snížení kyselosti prostředí v žaludku během léčby omeprazolem může snižovat nebo zvyšovat absorpci léčivých látek, jejichž absorpce je na hodnotě 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) snižovalo 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 subjektům zvyšovalo 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 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 itrakonazolu 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 subjektům, zvyšoval  $C_{max}$  a AUC cilostazolu o 18, respektive 26 %, a jednoho z jeho aktivních metabolitů o 29, respektive o 69 %.

#### *Fenytoin*

Během prvních dvou týdnů po zahájení léčby omeprazolem se doporučuje sledování plasmatických koncentrací fenytoinu, přičemž pokud se dávka fenytoinu upraví, sledování 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.

#### Účinky jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

##### *Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4*

Jelikož je omeprazol metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, mohou léčivé látky, o nichž je známo, že CYP2C19 nebo CYP3A4 inhibují (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 Těhotenství a kojení**

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.

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 20 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 pojato 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).

<b>Třída orgánových systémů/četnost</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné:	Leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, pancytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné:	Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Vzácné:	Hyponatrémie
Není známo:	Hypomagnezémie (viz bod 4.4)
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté:	Nespavost
Vzácné:	Agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné:	Agresivita, halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolesti hlavy
Méně časté:	Točení hlavy, parestézie, ospalost
Vzácné:	Poruchy vnímání chutí
<b>Poruchy oka</b>	
Vzácné:	Rozostřené vidění
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté:	Vertigo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Vzácné:	Bronchospasmus
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté:	Bolesti břicha, zácpa, průjem, flatulence, nauzea/zvracení
Vzácné:	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Méně časté:	Zvýšení jaterních enzymů
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů se stávající chorobou jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté:	Dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita
Velmi vzácné:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Méně časté:	Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)
Vzácné:	Artralgie, myalgie
Velmi vzácné:	Svalová slabost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Vzácné:	Intersticiální nefritida



<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Velmi vzácné:	Gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté:	Celkový pocit nepohody, periferní edém
Vzácné:	Zvýšené pocení

#### Pediatrická populace

Bezpečnost omeprazolu byla hodnocena na celkem 310 dětech ve věku 0 až 16 let stížených nemocí související s kyselinou. Jsou k dispozici 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 příhod byl obecně stejný jako u dospělých při krátkodobé i dlouhodobé léčbě. Ohledně účinků léčby omeprazolem na pubertu 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, což je racemická směs dvou enantiomerů, snižuje kyselou žaludeční sekreci prostřednictvím vysoce cíleného mechanismu účinku. Je to specifický inhibitor kyselinové 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 tam inhibuje enzym  $H^+ K^+ -ATPázu$  – kyselinovou 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 podnět.

#### Farmakodynamické účinky

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

#### *Účinky na sekreci žaludeční kyseliny*

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

vnitrožaludeční 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 vnitrožaludeční hodnotu pH  $\geq 3$  pro střední hodnotu doby 17 hodin z 24hodinového období.

V důsledku snížené sekrece kyseliny a vnitrožaludeční acidity snižuje/normalizuje omeprazol u pacientů s gastroezofageální refluxní nemocí 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 nebyla pozorována žádná tachyfylaxe.

#### *Účinek na H. pylori*

*H. pylori* souvisí s peptickou 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 rakoviny žaludku.

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

Byly zkoušeny dvousložkové terapie a bylo zjištěno, že jsou méně účinné než terapie tříložkové. Lze je však zvážit v případech, kdy známá přecitlivělost použití kterékoli z trojkombinací vylučuje.

#### *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 jakkoli, včetně inhibice protonové pumpy, zvyšuje v žaludku počty bakterií, které jsou normálně přítomny v gastrointestinálním traktu. Léčba léčivými snižujícími kyselinu může vést k mírnému zvýšení rizika gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* a *Campylobacter*.

#### Pediatrické použití

V nekontrolované studii na dětech (ve věku 1 rok až 6 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 gastroezofageální refluxní nemocí 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 Hélot) vedla ohledně účinnosti a přijatelné bezpečnosti omeprazolu ve spojení se dvěma antibiotiky (amoxicilin a klarithromycin) při léčbě infekce *Helicobacter pylori* u dětí ve věku 4 roky a starších s gastritidou k následujícím závěrům: míra eradikace *Helicobacter pylori*: 74,2 % (23/31 pacientů) při kombinaci omeprazol + amoxicilin + klarithromycin v porovnání s 9,4 % (3/32 pacientů) při kombinaci amoxicilin + klarithromycin. Ohledně dyspeptických symptomů však nebyl prokázán žádný klinický přínos. Tato studie nedává žádné informace o dětech mladších 4 let.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Omeprazol a hořečnatá sůl omeprazolu jsou v kyselinách nestabilní a proto se perorálně podávají jako enterosolventní granule 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) z jediné perorální dávky omeprazolu je přibližně 40 %. Po opakovaných podáních jednou denně se biologická dostupnost zvyšuje na asi 60 %.

### Distribuce

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

### Metabolismus

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 pomalými metabolizátory. U takových jedinců je metabolismus omeprazolu pravděpodobně katalyzován CYP3A4. Po opakovaném podání 20 mg omeprazolu jednou denně, byla střední hodnota AUC 5- až 10krát vyšší u pomalých metabolizátorů než u subjektů 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.

### Vylučování

Plasmatický eliminační poločas omeprazolu je obvykle kratší než jedna hodina jak po jediné perorální dávce, tak po opakované perorální dávce jednou denně. Omeprazol se při podání jednou denně z plasmy úplně vyloučí mezi dávkami bez tendence k akumulaci. Téměř 80 % perorální dávky omeprazolu se vyloučí jako metabolity do moči, zbytek ve stolici, kam se primárně dostane ze žluče.

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 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.

### *Pediatričtí pacienti*

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 hyperplasie žaludečních enterochromafinních buněk a karcinoidy. Tyto změny jsou výsledkem trvalé hypergastrinémie, která nastává sekundárně po inhibici kyselin. Podobná zjištění byla učiněna po léčbě antagonisty receptorů H<sub>2</sub>, 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**

**Pomocné látky:** částečně substituovaná hyprolosa, mikrokrytalická celuloza, laktosa, povidon, polysorbát 80, mastek, oxid hořečnatý, methakrylátový kopolymer typ C (30% vodní disperze), triethyl-citrát, magnesium-stearát.

**Tobolka:** želatina, oxid titaničitý.

**Potisk tobolek:** černý inkoust (šelak, černý oxid železitý, propylenglykol, hydroxid amonný).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po prvním otevření lahvičky: 50 dní.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

**Blistr:** Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

**Lahvička:** Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

OPA/ALU-PVC/ALU blistr, krabička

**Velikost balení:** 14, 28, 56 enterosolventních tvrdých tobolek.

Bílá lahvička z HDPE s PP šroubovacím uzávěrem (dětským bezpečnostním nebo pojistným) s vloženým vysoušedlem obsahujícím silikagel a molekulární síta (1:1), krabička  
**Velikost balení:** 28 nebo 2 x 50 enterosolventních tvrdých tobolek

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. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

09/818/94-C

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

7.7.1994/ 21.2. 2007

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29.3.2013