

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Loseprazol 10 mg

enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje omeprazolium 10 mg.

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje 63,55 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdé tobolky.

Tvrdé želatinové tobolky s vrchní částí zelené barvy a spodní částí bílé barvy obsahující téměř bílé až krémově bílé enterosolventní pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Výdej přípravku bez lékařského předpisu:

Loseprazol 10 mg je indikován k léčbě příznaků refluxu (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace) u dospělých.

Výdej přípravku pouze na lékařský předpis:

Dospělí

- léčba duodenálních vředů
- prevence relapsu duodenálních vředů
- léčba žaludečních vředů
- prevence relapsu žaludečních vředů
- eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby v kombinaci s vhodnými antibiotiky
- léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAIDs
- prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAIDs u rizikových pacientů
- léčba refluxní ezofagitidy
- dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou
- léčba symptomatické refluxní choroby jícnu
- léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu

Děti

Děti starší než 1 rok a s hmotností ≥ 10 kg

- léčba refluxní ezofagitidy
- symptomatická léčba pálení žáhy a kyselá 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

Výdej přípravku bez lékařského předpisu:

Dávkování u dospělých

Léčba refluxu

Doporučená dávka k léčbě příznaků refluxu (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace) je 20 mg jednou denně po dobu 14 dnů.

V některých případech je třeba tobolky užívat po dobu 2–3 po sobě následujících dnů, aby došlo ke zlepšení příznaků.

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.

Výdej přípravku pouze na lékařský předpis:

Dávkování u dospělých

Léčba duodenálních vředů

Doporučená dávka u pacientů s aktivním duodenálním vředem je Loseprazol 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 Loseprazol 40 mg 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 Loseprazol 20 mg jednou denně. U některých pacientů může být dostatečná dávka 10 mg denně. Pokud léčba selže, dávka může být zvýšena na Loseprazol 40 mg.

Léčba žaludečních vředů

Doporučená dávka je Loseprazol 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 Loseprazol 40 mg jednou denně a ke zhojení obvykle dojde v průběhu osmi týdnů.

Prevence relapsu žaludečních vředů

Doporučená dávka k prevenci relapsu u pacientů se špatně reagujícím žaludečním vředem je 20 mg jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na Loseprazol 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.

- Loseprazol 20 mg + klarithromycin 500 mg + amoxicilin 1000 mg, vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne
nebo
- Loseprazol 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
- Loseprazol 40 mg jednou denně a amoxicilin 500 mg a metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), oba třikrát denně po dobu jednoho týdne

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

Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAIDs

Doporučená dávka k léčbě žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAIDs je Loseprazol 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 NSAIDs u rizikových pacientů

K prevenci žaludečních nebo duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAIDs u rizikových pacientů (věk > 60, předešlá anamnéza žaludečních a duodenálních vředů, předešlá anamnéza krvácení do horní části zažívacího traktu) je doporučená dávka Loseprazol 20 mg jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka je Loseprazol 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 Loseprazol 40 mg jednou denně a ke zhojení dojde obvykle v průběhu osmi týdnů.

Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou

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

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je Loseprazol 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 Loseprazol 20 mg denně, doporučuje se provést další vyšetření.

Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu

Dávkování je třeba individuálně přizpůsobit a pokračovat v léčbě, dokud je klinicky indikována. Doporučené počáteční dávkování je Loseprazol 60 mg denně. Všichni nemocní s těžkou formou nemoci, kteří nedostatečně reagovali na jiné léčebné postupy, byli účinně léčeni a ve více než 90 % případů udržováni v remisi dávkami Loseprazol 20–120 mg denně. Při denní dávce vyšší než 80 mg je vhodné dávku rozdělit na dvě denní dávky.

Dávkování u dětí

Děti starší než 1 rok a s hmotností ≥ 10 kg

Léčba refluxní ezofagitidy

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselá 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 kyselá 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 kombinace léčby 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 je následující:

| Hmotnost | Dávkování |
|----------|---|
| 15–30 kg | Kombinace se dvěma antibiotiky: Loseprazol 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: Loseprazol 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: Loseprazol 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

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

Způsob podání

Loseprazol 10 mg tobolky se doporučuje podávat ráno, spolknout celé a zapít polovinou sklenice vody. Tobolky se nesmí kousat ani drtit.

Pacienti, kteří mají obtíže s polykáním a děti, které umějí 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 sycená oxidem uhličitým. Alternativně může pacient nechat tobolku nabobtnat v polovině sklenice vody a pelety spolknout. Enterosolventní pelety se nesmí kousat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na omeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Omeprazol se nesmí, podobně jako jiné inhibitory protonové pumpy (PPIs), podávat současně s nelfinavirem (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 na žaludeční vřed nebo jeho přítomnosti 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

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 (cyanokobalamin) 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 klopido-grelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. K prevenci tohoto rizika se nedoporučuje souběžné podávání omeprazolu a klopido-grelu.

Některé děti s chronickými chorobami mohou vyžadovat dlouhodobou léčbu, ale dlouhodobá léčba se nedoporučuje.

Přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo při sacharózo-izomaltázové deficienci by neměli užívat tento léčivý přípravek.

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.

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 léky 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 změnilly.

Pacienti by neměli užívat omeprazol jako preventivní léčivo.

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.

Hypomagnezémie

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

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

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

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). 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 s určitým časovým odstupem nezabrání interakci vyvolané pravděpodobně 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

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

Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibítozem 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

Sachinavir

Souběžné podávání omeprazolu a sachinaviru/ritonaviru vedlo k zvýšení plazmatických koncentrací sachinaviru 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.

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 ke 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 Těhotenství a kojení

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Omeprazol 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 poregistračním 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: | Hyponatremie |
| 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, parestezie, ospalost |
| Vzácné: | Poruchy chuti |
| Poruchy oka | |
| Vzácné: | Neostré vidění |
| Poruchy ucha a labyrintu | |
| Méně časté: | Vertigo |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
| Vzácné: | Bronchospasmus |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Časté: | Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení |
| Vzácné: | Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Zvýšené jaterní enzymy |
| Vzácné: | Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní |
| Velmi vzácné: | Selhání jater, encefalopatie u pacientů s již existující poruchou jater |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Méně časté: | Dermatitida, svědění, rash, kopřivka |
| Vzácné: | Alopecie, fotosenzitivita |
| Velmi vzácné: | Erythema multiforme, Stevensův-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 |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Velmi vzácné: | Gynekomastie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Méně časté: | Nevolnost, periferní edémy |
| Vzácné: | Zvýšené pocení |

Děti

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

dlouhodobé léčbě. Neexistují dlouhodobé údaje o vlivu podávání omeprazolu na průběh puberty a růst.

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. 120krát vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byla hlášena nauzea, 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: inhibitor protonové pumpy

ATC kód: A02BC01

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 kyselá sekrece lze dosáhnout při podávání jednou denně.

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

Farmakodynamické účinky

Všechny farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na žaludeční sekreci.

Účinek na kyselou žaludeční sekreci

Perorální podání omeprazolu jednou denně umožňuje rychlou a 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 kyselá 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 tachyfyaxe.

*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 přecitlivělost brání použití trojkombinačních režimů.

Další účinky mající vztah k inhibici kyselé žaludeční sekrece

V průběhu dlouhodobé léčby byl hlášen poněkud vyšší výskyt žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem 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*.

Omeprazol, stejně jako všechna léčiva blokuující 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 B₁₂.

Použití u dětí

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, dvojitě slepá klinická studie (studie Hélot) 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 tobolkách. Absorpce omeprazolu je rychlá, maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo 1–2 hodiny po podání dávky. Absorpce omeprazolu probíhá v tenkém střevě a je obvykle kompletní během 3 až 6 hodin. Současně podaná potrava nemá vliv na biologickou dostupnost omeprazolu. Systémová dostupnost (biologická dostupnost) po jednorázovém podání perorální dávky omeprazolu je asi 40 %. Po opakovaném podání jednou denně se biologická dostupnost zvyšuje až na asi 60 %.

Distribuce

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

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 plazmě. 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.

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

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 závislost na dávce a čase 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 jater

U pacientů s poškozenou funkcí jater je ovlivněn metabolismus omeprazolu, což vede ke zvýšení AUC. Nebyla prokázána tendence ke kumulaci omeprazolu při podávání jednou denně.

Poškozená funkce ledvin

U pacientů s poškozenou funkcí ledvin nedochází ke změně farmakokinetiky omeprazolu, včetně systémové biologické dostupnosti a rychlosti eliminace.

Starší pacienti

U starších lidí (75–79 let) je rychlost metabolismu omeprazolu poněkud snížena.

Děti

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 vázány na konkrétní léčivo.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolek:

Kukuřičný škrob

Sacharóza

Natrium-lauryl-sulfát

Hydrogenfosforečnan sodný

Mannitol
Hypromelóza 2910/5
Makrogol 6000
Mastek
Polysorbát 80
Oxid titaničitý
Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%

Tobolka:

Želatina
Indigokarmín
Chinolinová žlut'
Oxid titaničitý
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30°C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

OPA-Al-PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 14 nebo 28 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

PRO.MED.CS Praha a.s., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/056/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

9.3.2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

26.9.2012