

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omeprazole Olikla 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Omeprazole Olikla 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky:
Jedna tobolka obsahuje 20 mg omeprazolu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 20mg tobolka obsahuje přibližně 12 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka (tobolka).

Omeprazole Olikla 20 mg tobolky: Tvrdá želatinová tobolka velikosti přibližně 14,3 mm, s modrým víčkem a bílým tělem, obsahující bílé až téměř bílé nebo krémově bílé kulovité pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Omeprazole Olikla 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky jsou indikovány pro dospělé a děti starší 1 roku a s tělesnou hmotností 10 kg nebo vyšší:

Dospělí

Prevence

Prevence relapsu duodenálních vředů.

Prevence relapsu žaludečních vředů.

Prevence žaludečních a duodenálních vředů způsobených NSAID u rizikových pacientů.

Léčba

Léčba duodenálních vředů.

Léčba žaludečních vředů.

Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby gastroduodena v kombinaci s vhodnými antibiotiky.

Léčba refluxní ezofagitidy.

Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu.

Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu.

Pediatrická populace

Děti starší než 1 rok a s tělesnou hmotností ≥ 10 kg

Léčba refluxní ezofagitidy.

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu.

Děti starší než 4 roky a dospívající

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Léčba duodenálních vředů

Doporučená dávka přípravku Omeprazole Olikla u pacientů s aktivním duodenálním vředem je 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 obvykle ke zhojení během dalších dvou týdnů léčby. U pacientů se špatně reagujícím duodenálním vředem se doporučuje 40 mg omeprazolu jednou denně a ke zhojení obvykle dojde v průběhu čtyř týdnů.

Prevence relapsu duodenálních vředů

K prevenci relapsu duodenálního vředu u pacientů *H. pylori* negativních nebo v případě, že eradikace *H. pylori* není možná, se doporučuje podávat 20 mg přípravku Omeprazole Olikla jednou denně. U některých pacientů může být dostatečná dávka 10 mg denně. (Tobolka přípravku Omeprazole Olikla je nedělitelná, v případě potřeby úpravy dávkování je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci). Pokud léčba selže, dávka může být zvýšena na 40 mg.

Léčba žaludečních vředů

Doporučená dávka je 20 mg přípravku Omeprazole Olikla jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení v průběhu čtyř týdnů. U pacientů, u kterých nenastalo úplné zhojení po počáteční léčbě, obvykle dojde ke zhojení v průběhu dalších čtyř týdnů léčby. U pacientů se špatně reagujícím žaludečním vředem se doporučuje 40 mg omeprazolu jednou denně a ke zhojení obvykle dojde v průběhu osmi týdnů.

Prevence relapsu žaludečních vředů

Doporučená dávka přípravku Omeprazole Olikla k prevenci relapsu u pacientů se špatně reagujícím žaludečním vředem je 20 mg jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na 40 mg omeprazolu jednou denně.

*Eradikace *H. pylori* u vředové choroby gastroduodena*

Výběr antibiotika k eradikaci *H. pylori* má respektovat individuální snášenlivost pacientem a národní, regionální a místní úroveň rezistence a doporučení pro léčbu.

- Omeprazole Olikla 20 mg + klarithromycin 500 mg + amoxicilin 1 000 mg, každý dvakrát denně po dobu jednoho týdne nebo
- Omeprazole Olikla 20 mg + klarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), každý dvakrát denně po dobu jednoho týdne nebo
- Omeprazole Olikla 40 mg jednou denně, 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 nadále *H. pylori* pozitivní.

Léčba žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s podáváním NSAID

Doporučená dávka přípravku Omeprazole Olikla k léčbě žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s podáváním NSAID je 20 mg omeprazolu jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení v průběhu čtyř týdnů.

U pacientů, u kterých nedošlo k úplnému zhojení po počáteční léčbě, dojde obvykle ke zhojení v průběhu dalších čtyř týdnů léčby.

Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů

K prevenci žaludečních nebo duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů (věk > 60 let, předchozí anamnéza žaludečních a duodenálních vředů, předchozí anamnéza krvácení do horní části zažívacího traktu) je doporučena dávka přípravku Omeprazole Olikla 20 mg jednou denně.

Léčba refluxní ezofagitidy

Doporučená dávka přípravku Omeprazole Olikla je 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení v průběhu čtyř týdnů.

U pacientů, u kterých nedošlo k úplnému zhojení po počáteční léčbě, dojde obvykle ke zhojení v průběhu dalších čtyř týdnů léčby.

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

Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou

Doporučená dávka k dlouhodobé léčbě pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou je 10 mg omeprazolu jednou denně. Pokud je třeba, lze dávku zvýšit na podání 20–40 mg přípravku Omeprazole Olikla jednou denně.

Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu

Doporučená dávka je 20 mg přípravku Omeprazole Olikla denně. Pacienti mohou dobře reagovat už na 10 mg denně, a proto je třeba upravit dávku individuálně.

Pokud není dosaženo kontroly symptomů po čtyřech týdnech podávání 20 mg přípravku Omeprazole Olikla denně, doporučuje se provést další vyšetření.

Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu

U pacientů se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem je dávkování potřeba přizpůsobit individuálně a pokračovat v léčbě tak dlouho, dokud je klinicky indikována. Doporučené počáteční dávkování je 60 mg omeprazolu denně. Všichni pacienti s těžkou formou nemoci, kteří nedostatečně reagovali na jiné léčebné postupy, byli účinně léčeni a ve více než 90 % případů byli udržováni v remisi dávkami 20–120 mg omeprazolu denně. Při denní dávce vyšší než 80 mg omeprazolu má být dávka rozdělena na dvě denní dávky.

Pediatrická populace

Děti starší než 1 rok a s tělesnou hmotností ≥ 10 kg

Léčba refluxní ezofagitidy

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu

Doporučené dávkování je následující:

Věk	Tělesná hmotnost	Dávkování
≥ 1 rok	10–20 kg	10 mg jednou denně.* Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na 20 mg jednou denně.
≥ 2 roky	> 20 kg	20 mg jednou denně. Pokud je třeba, dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně.

* Tobolka přípravku Omeprazole Olikla 20 mg je nedělitelná, v případě potřeby úpravy dávkování je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Refluxní ezofagitida: Doba léčby je 4–8 týdnů.

Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu: Doba léčby je 2–4 týdny. Pokud není dosaženo kontroly symptomů po 2–4 týdnech léčby, pacient má být dále vyšetřen.

Děti starší než 4 roky a dospívající

*Léčba duodenálních vředů způsobených *H. pylori**

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

Léčba má být vedena lékařem specialistou.

Doporučené dávkování je následující:

Tělesná 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, vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.
31–40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: Omeprazole Olikla 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: Omeprazole Olikla 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 500 mg, vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.

* Tobolka Omeprazole Olikla je nedělitelná, v případě potřeby úpravy dávkování je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce 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

Tobolky přípravku Omeprazole Olikla se doporučuje podávat ráno, spolknout je v celku a zapít polovinou sklenice vody. Tobolky se nesmějí kousat nebo drtit.

Pacienti, kteří mají obtíže s polykáním, a děti, které umějí pít nebo polykat polotuhou stravou

Pacienti mohou tobolku otevřít, obsah spolknout a zapít polovinou sklenice vody nebo rozmíchat obsah v mírně kyselé tekutině, např. ovocné šťávě nebo jablečném pyré, nebo v neperlivé vodě. Pacienty je třeba upozornit, že tuto disperzi je třeba užít okamžitě (nebo během 30 minut) a vždy ji těsně před vypitím promíchat, sklenici ještě jednou vypláchnout polovinou sklenice vody a obsah vypít.

Alternativně mohou pacienti obsah tobolky vysát a pelety spolknout a zapít polovinou sklenice vody. Enterosolventní pelety se nesmějí kousat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V přítomnosti jakéhokoli varovného příznaku (např. významný úbytek tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hematemeza nebo meléna) a při přítomnosti žaludečního vředu či podezření na žaludeční vřed je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může zmírňovat příznaky onemocnění a oddálit stanovení diagnózy.

Souběžné podávání atazanaviru a PPI se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné podávání atazanaviru a PPI nevyhnutelné, doporučuje se provádět klinické monitorování (např. stanovení virové nálože) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg omeprazolu nemá být překračována.

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

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Při zahájení nebo ukončení léčby omeprazolem je třeba vzít v úvahu možnost interakcí s léčivy metabolizovanými prostřednictvím CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopido-grelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinický význam této interakce není jasný. K prevenci tohoto rizika je třeba se vyhnout souběžnému podávání omeprazolu a klopido-grelu.

Těžká hypomagnezemie byla hlášena u pacientů léčených PPI, jako je omeprazol, po dobu nejméně tří měsíců a ve většině případů po dobu jednoho roku. Mohou se objevit závažné projevy hypomagnezemie, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závrat' a ventrikulární arytmie, které však mohou začít nenápadně a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů se hypomagnezemie zmírnila po suplementaci hořčíku a vysazení PPI.

U pacientů, u kterých se očekává delší léčba nebo kteří užívají PPI společně s digoxinem nebo léčivými přípravky, které mohou způsobit hypomagnezemi (např. diuretika), mají zdravotníci pracovníci zvážit měření hladiny hořčíku před zahájením léčby PPI a pravidelně v jejím průběhu.

Velmi vzácně a vzácně byly v kombinaci s léčbou omeprazolem hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

PPI, obzvláště pokud jsou užívány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (>1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, a to především u starších osob nebo v přítomnosti jiných známých rizikových faktorů. Observační studie naznačují, že PPI mohou zvyšovat celkové riziko zlomeniny o 10–40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být léčeni podle současných klinických doporučení a mají mít dostatečný příjem vitamínu D a vápníku.

Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména v oblastech kůže vystavených slunci, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, má pacient okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit ukončení léčby přípravkem Omeprazole Olikla. SCLE, který se vyvinul po předchozí terapii některým PPI, může zvyšovat riziko SCLE i při podávání jiných PPI.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením na neuroendokrinní nádory. Aby se zabránilo této interferenci, má být léčba omeprazolem přerušena alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). *Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, měření se má opakovat po 14 dnech od přerušení léčby PPI.*

Porucha renální funkce

U pacientů užívajících omeprazol byl pozorován výskyt akutní tubulointersticiální nefritidy (TIN), která se může objevit kdykoli během léčby omeprazolem (viz bod 4.8). Akutní tubulointersticiální nefritida může progredovat až do renálního selhání.

V případech podezření na TIN má být podávání omeprazolu přerušeno a okamžitě zahájena příslušná léčba.

Léčba PPI může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně také *Clostridioides difficile* (viz bod 5.1).

Podobně jako u každé dlouhodobé léčby, obzvláště pokud doba léčby přesahuje 1 rok, mají být pacienti pravidelně sledováni.

Pediatrická populace

Některé děti s chronickým onemocněním mohou vyžadovat dlouhodobou léčbu, ačkoliv se nedoporučuje.

Pomocné látky

Sacharóza:

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

Sodík:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Léčivé látky s absorpcí závislou na pH

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

Nelfinavir, atazanavir

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

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

Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrnou expozici nelfinaviru o přibližně 40 % a průměrná expozice farmakologicky aktivnímu metabolitu M8 byla snížena o

přibližně 75–90 %. Interakce může zahrnovat také 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. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo ke snížení expozice atazanaviru o přibližně 30 % ve srovnání s podáváním atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně.

Digoxin

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

Klopidogrel

Výsledky studií u zdravých subjektů prokázaly farmakokinetickou (PK)/farmakodynamickou (PD) interakci mezi klopidogrelem (300 mg nasycovací dávka/75 mg denní udržovací dávka) a omeprazolem (80 mg p.o. denně), která má za následek sníženou expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 46 % a snížení maximální inhibice (ADP indukované) agregace krevních destiček v průměru o 16 %.

Z observačních i klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje o klinických důsledcích PK/PD interakce omeprazolu ve smyslu závažných kardiovaskulárních příhod. Z preventivních důvodů je třeba zabránit současnému užívání omeprazolu a klopidogrelu (viz bod 4.4).

Jiné léčivé látky

Absorpce posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významně snížena, a tedy klinická účinnost může být ovlivněna. V případě posakonazolu a erlotinibu je třeba se souběžnému podávání vyhnout.

Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibitorem CYP2C19, hlavního enzymu v metabolismu omeprazolu. Metabolismus současně podávaných léčivých látek metabolizovaných CYP2C19 může být tedy snížen a systémová expozice těmito 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 v případě, že je upravována dávka fenytoinu. Monitorování a úprava dávky jsou nutné po ukončení léčby omeprazolem.

Neznámý mechanismus

Sachinavir

Souběžné podávání omeprazolu a sachinaviru/ritonaviru vedlo ke zvýšení plazmatických hladin sachinaviru o přibližně 70 % spojenému s dobrou tolerancí HIV pozitivními pacienty.

Metotrexát

Při současném podávání s PPI bylo u některých pacientů hlášeno zvýšení hladin methotrexátu. Při podávání vysokých dávek methotrexátu může být nutné zvážit dočasné přerušení léčby omeprazolem.

Takrolimus

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

Vliv dalších 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 hladiny omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu.

Souběžná léčba vorikonazolem vedla k více než zdvojnásobení expozice omeprazolu. Vzhledem k tomu, že vysoké dávky omeprazolu byly dobře tolerovány, není obecně nutné upravovat dávku omeprazolu. O úpravě dávky je však třeba uvažovat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a tehdy, 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 (*Hypericum perforatum*)) mohou snižovat sérové koncentrace omeprazolu zvýšením rychlosti jeho metabolismu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Výsledky tří prospektivních epidemiologických studií (více než 1 000 ukončených těhotenství) ukazují, že omeprazol nemá žádné nežádoucí účinky na průběh těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence.

Omeprazol lze užívat v průběhu těhotenství.

Kojení

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

Fertilita

Studie na zvířatech s racemickou směsí omeprazolu podávanou perorálně nenaznačují účinky s ohledem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Omeprazole Olikla pravděpodobně neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se objevit nežádoucí účinky, jako je závrať a poruchy vidění (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

V souvislosti s léčbou omeprazolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně

Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky nebo podezření na ně byly zaznamenány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a po uvedení přípravku na trh. Žádný nežádoucí účinek nebyl závislý na dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou klasifikovány podle frekvence a třídy orgánových systémů (SOC).

Kategorie frekvence jsou definovány podle následující konvence: 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).

SOC/frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné	Agranulocytóza, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné	Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné	Hyponatremie
Není známo	Hypomagnezemie; těžká hypomagnezemie může vést k hypokalcemii Hypomagnezemie může být také spojena s hypokalemií.
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	Insomnie
Vzácné	Agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné	Agresivita, halucinace
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy
Méně časté	Závrať, parestezie, somnolence
Vzácné	Porucha chuti
Poruchy oka	
Vzácné	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
Vzácné	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza
Není známo	Mikroskopická kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Zvýšení hodnot jaterních enzymů
Vzácné	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s preexistující poruchou jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	Dermatitida, pruritus, vyrážka, urtikarie
Vzácné	Alopecie, fotosenzitivita, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).
Velmi vzácné	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo	Subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Zlomenina celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí nebo obratlů
Vzácné	Artralgie, myalgie
Velmi vzácné	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné	Tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Malátnost, periferní edém
Vzácné	Zvýšené pocení

Pediatrická populace

Bezpečnost omeprazolu byla hodnocena u celkem 310 dětí ve věku 0 až 16 let s onemocněním souvisejícím s poruchou acidity. Existují omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti od 46 dětí, které dostávaly udržovací léčbu omeprazolem během klinické studie těžké erozivní ezofagitidy po dobu až 749 dnů. Profil nežádoucích účinků byl obecně stejný jako u dospělých při krátkodobé i dlouhodobé léčbě.

Neexistují žádné dlouhodobé údaje týkající se účinků léčby omeprazolem na pubertu a růst.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Existují pouze omezené informace o vlivu předávkování omeprazolem u člověka.

V literatuře je popsána aplikace dávek až 560 mg a výjimečně byly hlášeny případy, kdy jednotlivá perorální dávka dosáhla až 2 400 mg omeprazolu (tj. 120násobně vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byly hlášeny nauzea, zvracení, závrať, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojedinele byly popisovány také apatie, deprese a zmatenost.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, inhibitory 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 kontroly je dosaženo prostřednictvím reverzibilní inhibice kyselé žaludeční sekrece, lze jí 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, kde 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 pozorované farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na sekreci žaludeční kyseliny.

Účinek na sekreci žaludeční kyseliny

Perorální podání omeprazolu jednou denně umožňuje rychlou a účinnou inhibici denní a noční sekrece

žaludeční kyseliny, maximálního účinku je dosaženo během 4 dnů léčby. Podáním 20 mg omeprazolu je u pacientů s duodenálním vředem dosaženo průměrného snížení 24hodinové žaludeční acidity alespoň o 80 %, s průměrným snížením maximální sekrece po stimulaci pentagastrinem přibližně o 70 %, měřeno 24 hodin po podání dávky.

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

V důsledku snížené sekrece žaludeční kyseliny a intragastrické acidity u pacientů s refluxní chorobou jícnu omeprazol v závislosti na dávce snižuje/normalizuje expozici jícnu kyselému žaludečnímu obsahu.

Inhibice kyselé žaludeční sekrece je závislá na ploše pod křivkou plazmatických koncentrací omeprazolu v závislosti na čase (AUC), a nikoli na aktuální plazmatické koncentraci léčiva v daném čase.

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfyaxe.

Účinek na *H. pylori*

Výskyt infekce *H. pylori* je spojen s vředovou chorobou gastroduodena, včetně duodenálních a žaludečních vředů.

H. pylori je hlavní příčinou rozvoje gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou hlavním faktorem ve vývoji vředové choroby gastroduodena. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu žaludku.

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

Testování dvojkombinačních terapií odhalilo, že jsou méně účinné než trojkombinační terapie. Mohou však být zváženy v případech, kdy známá přecitlivělost brání použití jakékoli trojkombinace.

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 jakýmkoli vlivem včetně inhibitorů protonové pumpy, má za následek zvýšení počtu v žaludku přítomných bakterií, které jsou normálně přítomné v gastrointestinálním traktu.

Léčba přípravky snižujícími sekreci žaludeční kyseliny může mít za následek mírně zvýšené riziko gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* nebo *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně také *Clostridioides difficile*.

Během léčby antisekrečními léčivými přípravky se koncentrace sérového gastrinu zvyšuje jako odpověď na sníženou sekreci žaludeční kyseliny. Také CgA se zvyšuje v důsledku snížené žaludeční acidity. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením na neuroendokrinní nádory. Dostupné publikované důkazy naznačují, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena na dobu 5 dnů až dva týdny před měřením CgA. To umožňuje, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšené po léčbě PPI, vrátily do referenčního rozmezí.

U některých pacientů (dětí i dospělých) byl během dlouhodobé léčby omeprazolem pozorován zvýšený počet buněk ECL, který pravděpodobně souvisí se zvýšenými hladinami gastrinu v séru. Tyto nálezy nejsou považovány za klinicky významné.

Pediatrická populace

V nekontrolované studii u dětí (ve věku 1 až 16 let) s těžkou refluxní ezofagitidou zlepšil omeprazol

v dávkách 0,7 až 1,4 mg/kg stupeň ezofagitidy v 90 % případů a významně snížil příznaky refluxu. V jednoduše zaslepené studii byly děti ve věku 0–24 měsíců s klinicky diagnostikovanou refluxní chorobou jícnu léčeny 0,5; 1,0 nebo 1,5 mg omeprazolu/kg tělesné hmotnosti. Frekvence epizod zvracení/regurgitace se po osmi týdnech léčby snížila o 50 % bez ohledu na dávku.

Eradikace *H. pylori* u dětí

Randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (studie Héliot) dospěla k závěru, že omeprazol v kombinaci se dvěma antibiotiky (amoxicilinem a klarithromycinem) je bezpečný a účinný při léčbě infekce *H. pylori* u dětí s gastritidou ve věku 4 let a starších: míra eradikace *H. pylori*: 74,2 % (23/31 pacientů) ve skupině omeprazol + amoxicilin + klarithromycin oproti 9,4 % (3/32 pacientů) ve skupině amoxicilin + klarithromycin. Nebyl však prokázán žádný klinický přínos s ohledem na dyspeptické symptomy. Tato studie neposkytla žádné informace týkající se dětí mladších 4 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Omeprazol a hořečnatá sůl omeprazolu jsou acidolabilní, a proto se podávají perorálně ve formě enterosolventních granulí v tobolkách nebo tabletách. Absorpce omeprazolu je rychlá, maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně 1–2 hodiny po podání dávky. Absorpce omeprazolu probíhá v tenkém střevě a je obvykle dokončena během 3–6 hodin. Současný příjem potravy nemá vliv na biologickou dostupnost omeprazolu. Systémová dostupnost (biologická dostupnost) po jednorázovém perorálním podání omeprazolu je přibližně 40 %. Po opakovaném podávání jednou denně se biologická dostupnost zvyšuje na přibližně 60 %.

Distribuce

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

Biotransformace

Omeprazol je úplně metabolizován enzymovým systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu je závislá na polymorfně exprimovaném CYP2C19, zodpovědném za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě. Zbývající část je závislá na jiné specifické izoformě, CYP3A4, zodpovědné za tvorbu omeprazol sulfonu. Následkem vysoké afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál pro kompetitivní inhibici a metabolickou interakci typu léčivo–léčivo s jinými substráty pro CYP2C19. V důsledku nízké afinity k CYP3A4 nemá však omeprazol žádný potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Navíc omeprazol nemá inhibiční vliv na hlavní izoenzymy CYP.

Přibližně 3 % bělošské populace a 15–20 % asijské populace nemá funkční enzym CYP2C19 a označují se jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus omeprazolu katalyzován pravděpodobně zejména prostřednictvím CYP3A4. Po opakovaném podání dávky 20 mg omeprazolu jednou denně byla průměrná hodnota AUC u pomalých metabolizátorů 5–10násobně vyšší než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné maximální plazmatické koncentrace byly také vyšší, 3–5násobně. Tato zjištění nemají žádný dopad na dávkování omeprazolu.

Eliminace

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 % perorálně podané dávky je vyloučeno močí ve formě metabolitů a zbytek stolicí, přičemž hlavní podíl je do stolice vylučován se žlučí.

Linearita/nelinearita

Hodnota AUC omeprazolu se zvyšuje po opakovaném podání. Tento vzestup je závislý na dávce a výsledkem je nelineární závislost AUC na dávce po opakovaném podání. Tato časová a dávková závislost je důsledkem sníženého efektu prvního průchodu játry a systémové clearance pravděpodobně způsobené inhibicí CYP2C19 omeprazolem a/nebo jeho metabolity (např. sulfonem). Nebylo prokázáno, že by kterýkoliv z metabolitů měl vliv na sekreci žaludeční kyseliny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Metabolismus omeprazolu je u pacientů s poruchou jaterní funkce narušen, což vede ke zvýšení AUC. Při podávání jednou denně omeprazol nevykázal žádnou tendenci ke kumulaci.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce 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.

Pediatrická populace

Během léčby doporučenými dávkami pro děti ve věku od 1 roku byly získány podobné plazmatické koncentrace jako u dospělých. U dětí mladších než 6 měsíců je clearance omeprazolu nízká kvůli nízké kapacitě metabolizovat 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. Tyto změny jsou výsledkem navozené dlouhodobé hypergastrinémie v důsledku inhibice sekrece žaludeční kyseliny. Podobné nálezy byly učiněny při podávání antagonistů H_2 -receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečném vyříznutí žaludečního fundu. Tyto změny tedy nejsou způsobeny žádnou konkrétní léčivou látkou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Zrněný cukr (skládající se z kukuřičného škrobu a sacharózy)

Hydroxid hořečnatý

Kukuřičný škrob

Hydrogenfosforečnan sodný

Hypromelóza typ 2910

Natrium-lauryl-sulfát

Mannitol

Sodná sůl karboxymethyl škrobu (Typ A)

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 6000

Polysorbát 80

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1 : 1)

Složení tvrdé želatinové tobolek:

20 mg:

Indigokarmín (E 132)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

PVC/PE/PVDC/hliníkové blistry: Uchovávejte při teplotě do 25 °C; uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

HDPE lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání; uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Omeprazole Olikla 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

- za tepla tvarované blistry složené z PVC-PE-PVDC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 a 112 tobolek.
- bílé HDPE lahvičky se silikagelovým vysoušedlem obsaženým v uzávěru: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 a 250 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.
náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

09/311/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 4. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 4. 2024