

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Helicid 10 mg enterosolventní tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 10 mg omeprazolu.

Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza, laktóza.

Jedna tobolka obsahuje 28-32,025 mg sacharózy a 1,679 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Enterosolventní tvrdé tobolky č. 4 s oranžovým víčkem a světle hnědým tělem, obsahující téměř bílé až světle žlutohnědé kulaté pelety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Helicid tobolky je indikován k:

#### **Bez porady s lékařem:**

Léčba příznaků refluxu (tj. pálení žáhy, kyselá regurgitace) u dospělých.

#### **Pouze na doporučení a pod dohledem lékaře:**

##### Dospělí

- Léčba duodenálních vředů.
- Prevence relapsu duodenálních vředů.
- Léčba žaludečních vředů.
- Prevence relapsu žaludečních vředů.
- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby gastroduodena v kombinaci s vhodnými antibiotiky.
- Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID.
- Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů.
- Léčba refluxní ezofagitidy.
- Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou.
- Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu.

- Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu.

#### Použití u pediatrické populace

*Děti starší než 1 rok a s tělesnou hmotností  $\geq 10$  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

#### **Bez porady s lékařem:**

Léčba příznaků refluxu u dospělých

Doporučená dávka je 20 mg jednou denně po dobu 14 dnů. Než dojde ke zlepšení příznaků, může být nutné užívat tobolek po dobu 2-3 dnů.

U většiny pacientů dojde k úplnému ústupu symptomů pálení žáhy v průběhu 7 dnů. Jakmile dojde k úplnému ústupu symptomů, léčba má být ukončena.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

Předtím, než začnou pacienti s poruchou funkce jater užívat přípravek Helicid, mají se poradit s lékařem (viz bod 5.2).

##### *Starší pacienti*

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

#### **Pouze na doporučení a pod dohledem lékaře:**

##### Dávkování u dospělých

##### *Léčba duodenálních vředů*

Doporučená dávka u pacientů s aktivním duodenálním vředem je 20 mg omeprazolu jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení vředové léze do dvou týdnů. U pacientů, u kterých nenastalo úplné zhojení po počáteční léčbě, obvykle dojde ke zhojení během dalších dvou týdnů léčby. U pacientů se špatně reagujícím duodenálním vředem se doporučuje 40 mg omeprazolu jednou denně a ke zhojení obvykle dojde v průběhu čtyř týdnů.

##### *Prevence relapsu duodenálních vředů*

K prevenci relapsu duodenálního vředu u pacientů *H. pylori* negativních nebo v případě, že eradikace *H. pylori* není možná, se doporučuje podávat 20 mg omeprazolu jednou denně. U některých pacientů může být dostatečná dávka 10 mg jednou denně. Pokud léčba selže, dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně.

##### *Léčba žaludečních vředů*

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

#### *Prevence relapsu žaludečních vředů*

Doporučená dávka k prevenci relapsu u pacientů se špatně reagujícím žaludečním vředem je 20 mg omeprazolu 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 či místní úroveň rezistence a doporučení pro léčbu.

- 20 mg omeprazolu + klarithromycin 500 mg + amoxicilin 1 000 mg, vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne, nebo
- 20 mg omeprazolu + klarithromycin 250 mg (alternativně 500 mg) + metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše dvakrát denně po dobu jednoho týdne, nebo
- 40 mg omeprazolu jednou denně a amoxicilin 500 mg a metronidazol 400 mg (nebo 500 mg nebo tinidazol 500 mg), vše třikrát denně po dobu jednoho týdne.

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

#### *Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID*

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

#### *Léčba refluxní ezofagitidy*

Doporučená dávka 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.

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 20-40 mg omeprazolu jednou denně.

#### *Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu*

Doporučená dávka je 20 mg omeprazolu jednou denně. Pacienti mohou dobře reagovat na 10 mg jednou denně, a proto je třeba upravit dávku individuálně.

Pokud není dosaženo kontroly symptomů po čtyřech týdnech podávání 20 mg omeprazolu 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 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 udržováni v remisi dávkami 20-120 mg omeprazolu denně. Při denní dávce vyšší než 80 mg je vhodné dávku rozdělit na dvě denní dávky.

## Dávkování u pediatrické populace

### Děti starší než 1 rok a s tělesnou hmotností $\geq 10$ kg

#### *Léčba refluxní ezofagitidy*

#### *Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu*

Doporučení k dávkování je následující:

Věk	Tělesná hmotnost	Dávkování
$\geq 1$ rok	10-20 kg	10 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 20 mg jednou denně, pokud je třeba.
$\geq 2$ roky	> 20 kg	20 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně, pokud je třeba.

*Refluxní ezofagitida:* Doba léčby je 4-8 týdnů.

#### *Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu:*

Doba léčby je 2-4 týdny. Pokud není dosaženo kontroly symptomů po 2-4 týdnech léčby, pacienti mají být dále vyšetřeni.

### Děti starší než 4 roky a dospívající

#### *Léčba duodenálních vředů způsobených *H. pylori**

Při výběru vhodné kombinací 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 má být vedena lékařem specialistou.

Doporučení k dávkování jsou 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: omeprazol 20 mg, amoxicilin 750 mg a klarithromycin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti, vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.
> 40 kg	Kombinace se dvěma antibiotiky: omeprazol 20 mg, amoxicilin 1 g a klarithromycin 500 mg, vše podáno současně, dvakrát denně, po dobu jednoho týdne.

## 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

Přípravek Helicid se doporučuje podávat ráno, tobolky spolknout vcelku a zapít polovinou sklenice vody. Tobolky se nesmí kousat nebo 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.

Alternativně může pacient nechat tobolku nabobtnat v polovině sklenice vody a spolknout. 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 (PPIs), podávat současně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V přítomnosti jakéhokoli varovného příznaku, jako je např. významná ztráta tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hematemaze nebo meléna, a při podezření na žaludeční vřed nebo při přítomnosti žaludečního vředu je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může zmírňovat příznaky onemocnění a pozdržet stanovení diagnózy.

Souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné podávání atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy považováno za nevyhnutelné, doporučuje se provádět pečlivé klinické monitorování (např. virová nálož) 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 (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 léčivými metabolizovanými CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidoogrelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. K prevenci tohoto rizika se nedoporučuje souběžné podávání omeprazolu a klopidoogrelu.

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnesemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnesemie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnesiem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými látkami, které mohou působit hypomagnesemií (např. diuretika), má lékař zvážit vyšetření hladiny magnesia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

V souvislosti s léčbou omeprazolem byly velmi vzácně a vzácně hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN),

polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin celkového proximálního 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.

#### *Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)*

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení přípravku Helicid. SCLE, který se rozvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

#### *Interference s laboratorními testy*

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Helicid přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitorem protonové pumpy.

Stav některých dětí s chronickými chorobami může vyžadovat dlouhodobou léčbu, ačkoliv se dlouhodobá léčba nedoporučuje.

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella* a *Campylobacter* a, u hospitalizovaných pacientů, případně také *Clostridium difficile* (viz bod 5.1).

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

#### 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 případě podezření na TIN má být podávání omeprazolu přerušeno a okamžitě zahájena příslušná léčba.

#### **Bez porady s lékařem:**

Pacienti s dlouhodobými problémy s trávením nebo pálením žáhy mají 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, mají informovat svého lékaře nebo lékárníka.

Pacienti mají být poučeni, aby se poradili s lékařem, pokud:

- měli žaludeční vřed nebo podstoupili operaci zažívacího traktu;
- se léčí po dobu 4 a více týdnů pro příznaky poruchy trávení nebo pálení žáhy;
- mají žloutenku nebo závažnou poruchu funkce jater;
- jsou starší než 55 let a příznaky jsou nové nebo se v poslední době změnily.

Pacienti nemají užívat omeprazol jako preventivní léčivo.

#### Pomocné látky se známým účinkem

##### *Sacharóza a laktóza*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy nebo fruktózy, úplným nedostatkem laktázy, 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 tobolce, 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 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 však třeba opatrnosti, pokud je omeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Monitorování terapeutických hladin digoxinu má být v tomto případě zintenzivněno.

##### *Klopidogrel*

Výsledky ze studií na zdravých dobrovolnících ukázaly farmakokinetickou/farmakodynamickou interakci mezi klopidogrelem (300 mg zahajovací dávka/75 mg denně jako udržovací dávka) a omeprazolem (80 mg denně perorálně), což mělo za následek sníženou expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 46 % a sníženou maximální inhibici agregace krevních destiček (indukovanou ADP) v průměru o 16 %. Z observačních a klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje klinicky závažných kardiovaskulárních událostí ve vztahu k těmto farmakokinetickým/farmakodynamickým interakcím. Současnému užívání omeprazolu a klopidogrelu je proto třeba se z preventivních důvodů vyhnout (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 inhibítozem 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 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 to nutné, je třeba upravit dávkování takrolimu.

### *Methotrexát*

U některých pacientů byly zjištěny zvýšené hladiny methotrexátu, pokud byl methotrexát podáván současně s inhibitory protonové pumpy. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba zvážit dočasné přerušování léčby omeprazolem.

### Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

### Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Vzhledem k tomu, že omeprazol je metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, léčivé látky známé jako inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 (např. klarithromycin a vorikonazol) mohou zvyšovat sérové koncentrace omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu. Souběžná léčba vorikonazolem vedla k více než dvojnásobné expozici 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 pokud je indikována dlouhodobá léčba.

### Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Léčivé látky známé jako induktory CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo obou (např. rifampicin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat sérové koncentrace omeprazolu zvýšením rychlosti metabolismu omeprazolu.



## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Výsledky tří prospektivních epidemiologických studií (více než 1 000 expozic) ukazují, že omeprazol nemá nežádoucí účinky na průběh těhotenství nebo na zdraví plodu a novorozence. Přípravek Helicid lze užívat v průběhu těhotenství.

### Kojení

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

### Fertilita

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

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Helicid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, nicméně se mohou objevit nežádoucí účinky jako závratě a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (1-10 % pacientů) jsou bolest hlavy, bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení a polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní).

V souvislosti s léčbou omeprazolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.4).

### Seznam nežádoucích účinků uvedených v tabulce

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v období po uvedení na trh. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvencí a tříd orgánových systémů (SOC). Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 10$ ), 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
<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:	Hyponatremie
Není známo:	Hypomagnesemie; závažná hypomagnesemie může mít za následek hypokalcemii. Hypomagnesemie může také být spojena s hypokalemií.

<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté:	Nespavost
Vzácné:	Agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné:	Agresivita, halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závrať, parestezie, somnolence
Vzácné:	Poruchy chuti
<b>Poruchy oka</b>	
Vzácné:	Rozmazané vidění
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté:	Vertigo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Vzácné:	Bronchospasmus
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
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
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s preexistující poruchou jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté:	Dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), poléková 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)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté:	Fraktury celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů
Vzácné:	Bolest kloubů, bolest svalů
Velmi vzácné:	Svalová slabost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Vzácné:	Tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Velmi vzácné:	Gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté:	Malátnost, periferní edém
Vzácné:	Zvýšené pocení

#### Pediatrická populace

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Existují pouze omezené informace o vlivu předávkování omeprazolem u lidí. V literatuře je popsána aplikace dávek až 560 mg a výjimečně byly hlášeny případy, kdy jednotlivá perorální dávka dosáhla až 2 400 mg omeprazolu (tj. 120násobně vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byla hlášena nauzea, zvracení, závratě, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojediněle byla popisována apatie, deprese a zmatenost.

Príznaky v souvislosti s předávkováním omeprazolem 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 reverzibilní kontroly žaludeční kyselá sekrece lze dosáhnout při podávání jednou denně.

Omeprazol je slabouází 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 kyselou 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 do 4 dnů léčby. Jednorázovým podáním 20 mg omeprazolu 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 20 mg omeprazolu jednou denně pacientům s duodenálním vředem udržuje žaludeční pH  $\geq 3$  v průměru po dobu 17 hodin v rámci 24hodinového intervalu.

U pacientů s refluxní chorobou jícnu omeprazol snižuje/normalizuje v závislosti na dávce expozici jícnu kyselému žaludečnímu obsahu jako následek snížené žaludeční sekrece a žaludeční acidity.

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

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik 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 nejdůležitějším faktorem ve vývoji vředové choroby gastroduodena. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je spojena se zvýšeným rizikem vývoje karcinomu žaludku.

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

Zkoumány byly dvojkombinační režimy a bylo zjištěno, že jsou méně účinné než trojkombinační režimy. O těchto režimech je třeba uvažovat v případech, kdy známá precitlivělost brání použití trojkombinačních režimů.

#### *Další účinky mající vztah k inhibici kyselé žaludeční sekrece*

V průběhu dlouhodobé léčby byl hlášen poněkud vyšší výskyt žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem účinné inhibice kyselé žaludeční sekrece, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

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

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

Zvýšený počet ECL buněk pozorovaný u některých pacientů (dětí i dospělých), v průběhu dlouhodobé léčby omeprazolem, možná souvisí se zvýšením hladiny sérového gastrinu. Tyto nálezy jsou považovány za klinicky bezvýznamné.

#### Pediatrická populace

V nekontrolované klinické studii u dětí (1 až 16 let) s těžkou refluxní ezofagitidou zlepšoval omeprazol v dávce 0,7 až 1,4 mg/kg ezofagitidu v 90 % případů a významně snižoval příznaky refluxu. V jednostranně zaslepené studii byly děti s diagnózou refluxní choroby jícnu ve věku 0-24 měsíců léčeny omeprazolem v dávce 0,5, 1,0 nebo 1,5 mg/kg. Po 8 týdnech léčby se frekvence zvracení/regurgitace snížila o 50 % bez ohledu na podávanou dávku.

### *Eradikace H. pylori u dětí*

Randomizovaná, dvojité zaslepená klinická studie (studie HÉLIOT) podporuje účinnost a akceptovatelnou bezpečnost omeprazolu v kombinaci se dvěma antibiotiky (amoxicilin a klarithromycin) k léčbě *H. pylori* u dětí od 4 let 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 hořčnatá sůl omeprazolu jsou acidolabilní, a proto se perorálně podávají ve formě enterosolventních pelet v tobolkách nebo jako enterosolventní tablety. 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.

### Biotransformace

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 % 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 až 10násobně vyšší než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné maximální plazmatické koncentrace byly také vyšší, 3 až 5násobně. Tyto nálezy nemají vliv 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 % podané perorální 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 metabolitem omeprazolu (např. sulfonem). Nebylo prokázáno, že by kterýkoliv z metabolitů měl vliv na kyselou žaludeční sekreci.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *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*

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 H<sub>2</sub>-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečné resekci žaludečního fundu. Tyto změny tedy nejsou způsobeny žádným konkrétním léčivem.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Pelety: zrněný cukr (obsahuje nejvýše 92 % sacharózy, zbytek obsahuje kukuřičný škrob a může také obsahovat škrobové hydrolyzáty a přísady barviv), laktóza, hypromelóza 2910/6, hyprolóza, natrium-lauryl-sulfát, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30% (obsahuje natrium-lauryl-sulfát, polysorbát 80 a čištěnou vodu), makrogol 6000, mastek.

Tělo tobolek: černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina.

Víčko tobolek: červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Po prvním otevření lahvičky: 3 měsíce.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

1. Skleněná lahvička hnědé barvy, bílý HDPE šroubovací uzávěr s vloženým vysoušedlem, krabička.
2. Bílá HDPE lahvička, bílý PP dětský bezpečnostní uzávěr s vloženým vysoušedlem, krabička.
3. Bílá HDPE lahvička, bílý plastový šroubovací uzávěr s vloženým vysoušedlem a s bezpečnostním kroužkem garantujícím neporušenost originálního balení, krabička.
4. oPA/Al/HDPE+PE+vysoušedlo+HDPE – Al blistr, krabička.
5. oPA/Al/PVC – Al blistr, krabička.

Velikost balení: 14, 28 a 90 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

09/328/07-C

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

Datum první registrace: 30. 5. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 2. 2014

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

8. 11. 2024