

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Omeprazole Olikla 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Omeprazole Olikla 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly:

Jedna kapsula obsahuje 20 mg omeprazolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna 20 mg kapsula obsahuje 12 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula (kapsula).

Omeprazole Olikla 20 mg kapsuly: Tvrdá želatínová kapsula veľkosti približne 14,3 mm s modrým viečkom a bielym telom, obsahujúca biele až takmer biele alebo krémové guľovité pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Omeprazole Olikla 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly sú indikované dospelým a deťom starším ako 1 rok a s hmotnosťou viac ako 10 kg:

Dospelí

Prevenia

- prevencia relapsu vredov dvanástnika.
- prevencia relapsu vredov žalúdka.
- prevencia vzniku vredov žalúdka a dvanástnika spôsobených užívaním nesteroidových antiflogistík (NSAID) u rizikových pacientov.

Liečba

- liečba vredov dvanástnika.
- liečba vredov žalúdka.
- v kombinácii s vhodnými antibiotikami na eradikáciu *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) pri peptickej vredovej chorobe.
- liečba refluxovej ezofagitídy.
- dlhodobá liečba pacientov s vyliečenou refluxovou ezofagitídou.
- liečba symptomatickej gastroezofágovej refluxovej choroby.
- liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu.

Použitie v pediatrickej populácii

Deti staršie ako 1 rok a s hmotnosťou ≥ 10 kg

- liečba refluxovej ezofagitídy.
- symptomatická liečba pyrózy a regurgitácie kyseliny pri gastroezofágovej refluxovej chorobe.

Deti staršie ako 4 roky a dospievajúci

- v kombinácii s antibiotikami na liečbu dvanástnikového vredu spôsobeného *H. pylori*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Liečba dvanástnikových vredov

Odporúčané dávkovanie u pacientov s aktívnym vredom dvanástnika je Omeprazole Olikla 20 mg jedenkrát denne. U väčšiny pacientov dôjde k zahojeniu v priebehu dvoch týždňov. U tých pacientov, u ktorých po iniciálnej liečbe nedôjde k úplnému zahojeniu, k nemu zvyčajne dochádza po ďalšej dvojtýždňovej liečbe. Pacientom, u ktorých dvanástnikový vred na liečbu reaguje nedostatočne, sa odporúča podávať 40 mg omeprazolu jedenkrát denne a k zahojeniu zvyčajne dochádza v priebehu štyroch týždňov.

Prevenia relapsu dvanástnikových vredov

Na prevenciu relapsu dvanástnikových vredov u pacientov negatívnych na *H. pylori* alebo v prípade, že eradikácia *H. pylori* nie je možná, sa odporúča dávka Omeprazole Olikla 20 mg jedenkrát denne. U niektorých pacientov môže postačovať denná dávka 10 mg. (Kapsula Omeprazole Olikla je nedeliteľná, v prípade potreby úpravy dávkovania je potrebné použiť lieky iných držiteľov rozhodnutia o registrácii.) V prípade zlyhania liečby sa môže dávka zvýšiť na 40 mg.

Liečba žalúdočných vredov

Odporúčaná dávka je Omeprazole Olikla 20 mg jedenkrát denne. U väčšiny pacientov dochádza k zahojeniu v priebehu štyroch týždňov. U tých pacientov, u ktorých po iniciálnej liečbe nedôjde k úplnému zahojeniu, k nemu zvyčajne dochádza počas ďalších štyroch týždňov liečby. Pacientom s nedostatočne reagujúcim žalúdočným vredom sa odporúča dávka 40 mg omeprazolu jedenkrát denne a k zahojeniu zvyčajne dochádza v priebehu ôsmich týždňov.

Prevenia relapsu žalúdočných vredov

V prevencii relapsu u pacientov s nedostatočne reagujúcim žalúdočným vredom sa odporúča dávka Omeprazole Olikla 20 mg jedenkrát denne. V prípade potreby sa môže dávka zvýšiť na 40 mg omeprazolu jedenkrát denne.

*Eradikácia *H. pylori* pri peptickej vredovej chorobe*

Pri výbere antibiotík na eradikáciu *H. pylori* je potrebné zohľadňovať individuálnu znášanlivosť liečiva u pacienta a má sa uskutočňovať v súlade so stavom rezistencie a odporúčaniami liečby na národnej, regionálnej a miestnej úrovni.

- Omeprazole Olikla 20 mg + klaritromycín 500 mg + amoxicilín 1 000 mg, každý dvakrát denne počas jedného týždňa, alebo
- Omeprazole Olikla 20 mg + klaritromycín 250 mg (prípadne 500 mg) + metronidazol 400 mg (alebo 500 mg alebo tinidazol 500 mg), každý dvakrát denne počas jedného týždňa, alebo
- Omeprazole Olikla 40 mg jedenkrát denne s amoxicilínom 500 mg a metronidazolom 400 mg (alebo 500 mg alebo tinidazol 500 mg), obidva trikrát denne počas jedného týždňa.

Ak je pacient ešte stále pozitívny na *H. pylori*, liečbu v každom režime možno zopakovať.

Liečba vredov žalúdka a dvanástnika súvisiacich s užívaním NSAID

Na liečbu vredov žalúdka a dvanástnika v súvislosti s užívaním NSAID sa odporúča dávka Omeprazole Olikla 20 mg jedenkrát denne. U väčšiny pacientov dôjde k vyliečeniu vredu v priebehu štyroch týždňov. U tých pacientov, u ktorých nedošlo k úplnému vyliečeniu po iniciálnej liečbe, zvyčajne dochádza k vyliečeniu v priebehu ďalších štyroch týždňov liečby.

Prevenia vredov žalúdka a dvanástnika súvisiacich s užívaním NSAID u rizikových pacientov

V prevencii vredov žalúdka alebo dvanástnika vyskytujúcich sa v súvislosti s užívaním NSAID u rizikových pacientov (vek > 60 rokov, s vredmi žalúdka a/alebo vredmi dvanástnika v anamnéze, s krvácaním z hornej časti gastrointestinálneho traktu v anamnéze) je odporúčaná dávka Omeprazole Olikla 20 mg jedenkrát denne.

Liečba refluxovej ezofagitídy

Odporúčaná dávka je 20 mg lieku Omeprazole Olikla jedenkrát denne. U väčšiny pacientov dochádza k zahojeniu v priebehu štyroch týždňov.

U tých pacientov, u ktorých po iniciálnej liečbe nedôjde k úplnému zahojeniu, k nemu zvyčajne dochádza počas ďalších štyroch týždňov liečby.

U pacientov so závažnou ezofagitídou sa odporúča dávka 40 mg omeprazolu jedenkrát denne a k zahojeniu zvyčajne dochádza v priebehu ôsmich týždňov.

Dlhodobá liečba pacientov s vyliečenou refluxovou ezofagitídou

Pri dlhodobej liečbe pacientov s vyliečenou refluxovou ezofagitídou sa odporúča dávka 10 mg omeprazolu jedenkrát denne. V prípade potreby je možné dávku zvýšiť na 20 – 40 mg lieku Omeprazole Olikla 20 mg jedenkrát denne.

Liečba symptomatickej gastroezofágovej refluxovej choroby

Odporúčaná dávka je 20 mg lieku Omeprazole Olikla denne. Pacienti môžu dostatočne odpovedať na dávku 10 mg denne a preto sa má zvážiť individuálna úprava dávky.

Ak sa po štyroch týždňoch liečby dávkou Omeprazole Olikla 20 mg denne nedosiahne kontrola symptómov, odporúča sa ďalšie vyšetrenie.

Liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu

U pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom sa má dávkovanie upraviť individuálne a liečba má pokračovať tak dlho, ako je to klinicky indikované. Odporúčaná začiatková dávka je 60 mg denne. Všetci pacienti s ťažkou formou ochorenia, ktorí nedostatočne reagovali na iné liečebné postupy boli účinne liečení a viac ako 90 % pacientov pokračovalo v užívaní dávok 20 – 120 mg omeprazolu denne. Pri dávke vyššej ako 80 mg omeprazolu denne sa má dávka rozdeliť a podávať dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 1 rok a s hmotnosťou \geq 10 kg

Liečba refluxovej ezofagitídy

Symptomatická liečba pálenia záhy a regurgitácie žalúdovej kyseliny pri gastroezofágovej refluxovej chorobe

Odporúčané dávkovanie je nasledovné:

Vek	Telesná hmotnosť	Dávkovanie
\geq 1 rok	10 – 20 kg	10 mg jedenkrát denne.* Dávku možno v prípade potreby zvýšiť na 20 mg jedenkrát denne.
\geq 2 roky	> 20 kg	20 mg jedenkrát denne. Dávku možno v prípade potreby zvýšiť na 40 mg jedenkrát denne.

* Kapsula lieku Omeprazole Olikla 20 mg je nedeliteľná, v prípade potreby úpravy dávkovania je potrebné použiť prípravky iných držiteľov rozhodnutia o registrácii.

Refluxová ezofagitída: Liečba trvá 4 až 8 týždňov.

Symptomatická liečba pálenia záhy a regurgitácie žalúdovej kyseliny pri gastroezofágovej refluxovej chorobe: Liečba trvá 2 až 4 týždne. Ak sa po 2 až 4 týždňoch nedosiahne kontrola príznakov, má sa vykonať ďalšie vyšetrenie pacienta.

Deti staršie ako 4 roky a dospievajúci

Liečba dvanástnikového vredu spôsobeného H. pylori

Pri výbere vhodnej kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy oficiálne národné, regionálne a miestne odporúčania, ktoré sa týkajú bakteriálnej rezistencie, dĺžky liečby (najčastejšie 7 dní, avšak niekedy až 14 dní) a vhodného používania antibakteriálnych látok.

Liečba má prebiehať pod dohľadom lekára špecialistu.

Odporúčané dávkovanie je nasledujúce:

Telesná hmotnosť	Dávkovanie
15 – 30 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami: Omeprazole Olikla 10 mg*, amoxicilín 25 mg/kg telesnej hmotnosti a klaritromycín 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti sa spolu podáva dvakrát denne počas jedného týždňa.
31 – 40 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami: Omeprazole Olikla 20 mg, amoxicilín 750 mg a klaritromycín 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti sa spolu podáva dvakrát denne počas jedného týždňa.
> 40 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami: Omeprazole Olikla 20 mg, amoxicilín 1 g a klaritromycín 500 mg sa spolu podáva dvakrát denne počas jedného týždňa.

* Kapsula Omeprazole Olikla je nedeliteľná, v prípade potreby úpravy dávkovania je potrebné použiť lieky iných držiteľov rozhodnutia o registrácii.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť dostačujúca denná dávka 10 – 20 mg (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Kapsuly Omeprazole Olikla sa odporúča užívať ráno, prehltnúť ich celé a zapiť s polovicou pohára vody. Kapsuly sa nesmú žuvať ani drviť.

Pacienti, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním a deti, ktoré dokážu piť alebo prehltnúť polotuhé jedlo

Pacienti môžu kapsulu otvoriť a obsah prehltnúť s polovicou pohára vody alebo po zmiešaní obsahu s mierne kyslou tekutinou, akou je napr. ovocný džús, jablková šťava alebo nesýtená voda. Pacienti majú byť poučení, že táto disperzia sa má užiť okamžite (alebo v priebehu 30 minút) a vždy sa má zmiešať tesne pred vypitím a pohár ešte raz vypláchnuť vodou a obsah vypiť.

Alternatívne môžu pacienti nechať kapsulu rozpustiť v ústach (cmúľať) a prehltnúť pelety s polovicou pohára vody. Pelety obalené enterosolventným filmom sa nesmú žuvať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na omeprazol, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Omeprazol, podobne ako iné inhibítory protónovej pumpy (PPI), sa nesmie užívať súbežne s nelfinavirom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa objavia akékoľvek varovné príznaky (napr. výrazná neúmyselná strata telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, hemateméza alebo meléna) a pri podozrení alebo zistení vredu žalúdka sa má vylúčiť možnosť malignity, pretože liečba môže zmierniť symptómy a oneskoriť tak diagnostiku.

Súbežné podávanie atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je kombinácia atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa dôkladné klinické sledovanie (napr. vírusová záťaž) v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru. Dávka omeprazolu 20 mg sa nemá presiahnuť.

Omeprazol, ako všetky liečivá zabraňujúce tvorbe kyseliny, môže znížiť absorpciu vitamínu B12 (kyanokobalamín) z dôvodu hypo- alebo achlorhydrie. Toto sa má vziať do úvahy pri dlhodobej liečbe pacientov so zníženou telesnou zásobou alebo rizikovými faktormi pre zníženie absorpcie vitamínu B12.

Omeprazol je inhibítory enzýmu CYP2C19. Na začiatku a konci liečby omeprazolom sa má zvážiť možnosť vzniku interakcií s liečivami metabolizovanými prostredníctvom enzýmu CYP2C19. Interakcia sa pozorovala medzi klopidogrelom a omeprazolom (pozri časť 4.5). Klinický význam tejto interakcie nie je jasný. Preto preventívne sa má vyhnúť súbežnému použitiu omeprazolu a klopidogrelu.

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy, ako je omeprazol, najmenej počas troch mesiacov a vo väčšine prípadov počas jedného roka, sa hlásila závažná hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako únava, tetánie, delírium, záchvaty, závrat a ventrikulárna arytmia, ale na začiatku nemusia byť pozorovateľné a môžu sa prehliadnuť. U väčšiny postihnutých pacientov došlo k zlepšeniu hypomagneziémie a po doplnení horčíka a vysadení inhibítory protónovej pumpy.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba, alebo ktorí užívajú inhibítory protónovej pumpy s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú lekári zvážiť stanovenie hladín horčíka pred liečbou inhibítormi protónovej pumpy a pravidelne počas liečby.

Závažné kožné reakcie (*SCAR, severe cutaneous adverse reactions*), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (*AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis*), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, boli v kombinácii s liečbou omeprazolom hlásené veľmi zriedkavo a zriedkavo.

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomenín bedrovej kosti, zápästia a chrbtice, predovšetkým u starších pacientov alebo pri výskyte iných známych rizikových faktorov. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomeniny o 10 – 40 %. Časť tohto zvýšenia môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú byť pod lekárskej dohľadom podľa súčasných klinických požiadaviek a majú mať zabezpečený adekvátny príjem vitamínu D a vápnika.

Subakútny kožný lupus erythematosus (SCLÉ, subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibítory protónovej pumpy sú spájané s veľmi zriedkavými prípadmi SCLÉ. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie lieku Omeprazole Olikla.

SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

Interferencia s laboratórnymi testami

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba omeprazolom sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). *Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.*

Poškodenie obličiek

U pacientov užívajúcich omeprazol sa pozorovala akútna tubulointersticiálna nefritída (TIN), pričom sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby omeprazolom (pozri časť 4.8). Akútna tubulointersticiálna nefritída môže progredovať do zlyhania obličiek. Omeprazol sa má vysadiť v prípade podozrenia na TIN a ihneď sa má začať vhodná liečba.

Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií, ako sú infekcie spôsobené baktériami *Salmonella* a *Campylobacter*, a u hospitalizovaných pacientov pravdepodobne tiež *Clostridium difficile* (pozri časť 5.1).

Podobne ako počas každej dlhodobej liečby, najmä ak trvá dlhšie ako 1 rok, je potrebné pacientov pravidelne sledovať.

Pediatrická populácia

Niektoré deti s chronickými ochoreniami môžu vyžadovať dlhodobú liečbu, hoci sa to neodporúča.

Pomocné látky

Sacharóza:

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharózy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Sodík:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky omeprazolu na farmakokinetiku iných liečiv

Liečivá s absorpciou závislou od pH

Znížená vnútrožalúdková acidita počas liečby omeprazolom môže zvýšiť alebo znížiť absorpciu liečiv, ktorých absorpcia je závislá od pH žalúdka.

Nelfinavir, atazanavir

V prípade súbežného podávania s omeprazolom sú plazmatické hladiny nelfinaviru a atazanaviru znížené.

Súbežné podávanie omeprazolu s nelfinavirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) znížilo priemernú expozíciu nelfinaviru približne o 40 % a priemerná expozícia farmakologicky aktívneho metabolitu M8 bola znížená približne o 75 – 90 %. Interakcia môže zahŕňať aj inhibíciu enzýmu CYP2C19.

Súbežné podávanie omeprazolu s atazanavirom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg viedlo u zdravých dobrovoľníkov k 75 % zníženiu expozície atazanaviru. Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nevykompenzovalo vplyv omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súbežné podávanie omeprazolu (20 mg jedenkrát denne) s atazanavirom 400 mg/ritonavir 100 mg viedlo u zdravých

dobrovoľníkov k približne 30 % zníženiu expozície atazanaviru v porovnaní s atazanavirom 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne.

Digoxín

Pri súbežnej liečbe omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom sa u zdravých jedincov zvýšila biologická dostupnosť digoxínu o 10 %. Toxicita digoxínu sa hlásila zriedkavo. Avšak opatrnosť sa odporúča pri podávaní vysokých dávok omeprazolu starším pacientom. Terapeutické monitorovanie digoxínu sa má v tomto prípade zintenzívniť.

Klopidogrel

Výsledky štúdií u zdravých jedincov preukázali farmakokinetickú (FK)/farmakodynamickú (FD) interakciu medzi klopidogrelom (300 mg nasycovacia dávka/75 mg denná udržiavacia dávka) a omeprazolom (80 mg perorálne denne) s následným znížením expozície aktívneho metabolitu klopidogrelu v priemere o 46 % a znížením maximálnej inhibície agregácie krvných doštičiek (indukovanej ADP) v priemere o 16 %.

V oboch pozorovaniach a klinických štúdiách sa zaznamenali nekonzistentné údaje týkajúce sa klinických dôsledkov tejto FK/FD interakcie omeprazolu z hľadiska závažných kardiovaskulárnych udalostí. Z preventívnych dôvodov sa súbežné podávanie omeprazolu a klopidogrelu neodporúča (pozri časť 4.4).

Iné liečivá

Absorpcia posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významne znížená a tak klinická účinnosť môže byť zhoršená. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu s posakonazolom a erlotinibom.

Liečivá metabolizované prostredníctvom CYP2C19

Omeprazol je stredne silný inhibítor enzýmu CYP2C19, ktorý je hlavným enzýmom metabolizujúcim omeprazol. Preto môže byť metabolizmus súbežne podávaného liečiva, ktoré je taktiež metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP2C19, spomalený a systémová expozícia týmto liečivám zvýšená. Medzi takéto liečivá patria R-warfarín a iné antagonisty vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoín.

Cilostazol

Omeprazol, ktorý sa podával v 40 mg dávkach zdravým jedincom v skríženej štúdiu, zvyšoval C_{max} cilostazolu o 18 % a AUC cilostazolu o 26 % a C_{max} jedného jeho aktívneho metabolitu o 29 % a AUC o 69 %.

Fenytoín

Sledovanie plazmatických koncentrácií fenytoínu sa odporúča počas prvých dvoch týždňov po začatí liečby omeprazolom a ak dôjde k úprave dávky fenytoínu, sledovanie a ďalšia úprava dávky je potrebná po ukončení liečby omeprazolom.

Neznámy mechanizmus

Sakvinavir

Súbežné podávanie omeprazolu so sakvinavirom/ritonavir 100 mg viedlo k približne 70 % nárastu plazmatických hladín sakvinaviru spojeného s dobrou znášanlivosťou u pacientov infikovaných HIV.

Metotrexát

Pri podávaní metotrexátu spolu s inhibítormi protónovej pumpy sa hladiny metotrexátu u niektorých pacientov zvýšili. Pri podávaní vysokých dávok metotrexátu môže byť potrebné zvážiť dočasné vysadenie omeprazolu.

Takrolimus

Pri súbežnom podaní omeprazolu sa zaznamenalo zvýšenie sérových hladín takrolimu. Má sa posilniť sledovanie koncentrácií takrolimu ako aj funkcie obličiek (klírens kreatinínu) a v prípade potreby sa má dávka takrolimu upraviť.

Účinky iných liečiv na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibítory enzýmov CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Nakoľko sa omeprazol metabolizuje prostredníctvom CYP2C19 a CYP3A4, liečivá, o ktorých je známe, že inhibujú CYP2C19 alebo CYP3A4 (ako je klaritromycín a vorikonazol), môžu viesť k zvýšeniu hladín omeprazolu v sére spomalením metabolizmu omeprazolu.

Súbežná liečba vorikonazolom viedla k viac ako dvojnásobnému zvýšeniu expozície omeprazolu. Keďže vysoké dávky omeprazolu boli dobre tolerované, úprava dávkovania omeprazolu sa zvyčajne nevyžaduje. Úprava dávkovania sa má však zvážiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a v prípade, že je indikovaná dlhodobá liečba.

Induktory enzýmov CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Liečivá, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy CYP2C19 a CYP3A4 alebo obidva (ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný), môžu spôsobovať zníženie sérových hladín omeprazolu zrýchlením metabolizmu omeprazolu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Výsledky troch prospektívnych epidemiologických štúdií (viac ako 1000 prípadov expozície) nepoukazujú na žiadne nepriaznivé účinky omeprazolu na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Omeprazol sa môže užívať počas gravidity.

Dojčenie

Omeprazol sa vylučuje do materského mlieka, avšak pri použití terapeutických dávok je ovplyvnenie dieťaťa nepravdepodobné.

Fertilita

Štúdie na zvieratách s racemickou zmesou omeprazolu nenaznačujú vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je nepravdepodobné, že by Omeprazole Olikla ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa objaviť nežiaduce reakcie ako sú závraty a poruchy zraku (pozri časť 4.8). Ak sa objavia, pacient nemá viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky (1 – 10 % pacientov) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, zápcha, hnačka, plynatosť a nauzea/vracanie.

Závažné kožné reakcie (SCARs), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) boli hlásené v spojitosti s liečbou omeprazolom (pozri časť 4.4).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V programe klinických štúdií a po uvedení lieku na trh sa vyskytli alebo sa objavilo podozrenie na nasledujúce nežiaduce reakcie. Žiadne z nich neboli závislé od dávky. Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a podľa tried orgánových systémov (*system organ class, SOC*).

Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé, ($> 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

SOC/frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé:	Leukopénia, trombocytopenia
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, pancytopenia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Hypersenzitívne reakcie, napr. horúčka, angioedém a anafylaktická reakcia/šok
Poruchy metabolizmu a výživy	
Zriedkavé:	Hyponatriémia
Neznáme:	Hypomagneziémia, závažná hypomagneziémia môže viesť k hypokalcémii. Hypomagneziémia sa môže spájať aj s hypokaliémiou.
Psychické poruchy	
Menej časté:	Nespavosť
Zriedkavé:	Nepokoj, zmätenosť, depresia.
Veľmi zriedkavé:	Agresivita, halucinácie.
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závraty, parestézia, somnolencia
Zriedkavé:	Poruchy vnímania chuti
Poruchy oka	
Zriedkavé:	Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté:	Vertigo
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé:	Bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Abdominálna bolesť, zápcha, hnačka, plynatosť, nauzea/vracanie, glandulárne polypy fundu (benígne)
Zriedkavé:	Sucho v ústach, stomatitída, gastrointestinálna kandidóza
Neznáme:	Mikroskopická kolitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
Menej časté:	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
Zriedkavé:	Hepatitída so žltáčkou alebo bez nej
Veľmi zriedkavé:	Zlyhanie pečene, encefalopatia u pacientov s ochorením pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté:	Dermatitída, pruritus, vyrážka, urtikária
Zriedkavé:	Alopécia, fotosenzitivita, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

Veľmi zriedkavé:	Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Neznáme:	Subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté:	Zlomenina bedrovej kosti, zápästia alebo chrbtice
Zriedkavé:	Artralgia, myalgia
Veľmi zriedkavé:	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	
Zriedkavé:	Tubulointersticiálna nefritída (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Veľmi zriedkavé:	Gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Malátnosť, periférny edém
Zriedkavé:	Zvýšené potenie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť omeprazolu sa hodnotila celkovo u 310 detí vo veku 0 až 16 rokov s ochorením súvisiacim s kyselinou. Tieto obmedzené údaje o dlhodobej bezpečnosti sa získali z klinickej štúdie zahŕňajúcej 46 detí, ktorým sa na liečbu závažnej erozívnej ezofagitídy podávali udržiavacie dávky omeprazolu počas až 749 dní. Profil nežiaducich udalostí bol pri krátkodobej aj pri dlhodobej liečbe zvyčajne rovnaký ako u dospelých.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa účinkov dlhodobej liečby omeprazolom na pubertu a rast.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Existujú len obmedzené informácie o účinkoch predávkovania omeprazolom u ľudí.

V literatúre boli popísané dávky až do 560 mg a len ojedinele sa získali hlásenia, pri ktorých jednorazové perorálne dávky dosiahli až 2400 mg omeprazolu (120-násobne vyššie ako zvyčajná odporúčaná klinická dávka). Zaznamenala sa nauzea, vracanie, závraty, abdominálna bolesť, hnačka a bolesť hlavy. V jednotlivých prípadoch sa popísala aj apatia, depresia a zmätenosť.

Popísané symptómy boli prechodné a nezaznamenal sa žiadny závažný klinický dôsledok. Rýchlosť eliminácie zostala pri podaní zvýšenej dávky nezmenená (kinetika 1. poriadku). V prípade potreby má byť liečba symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá pri poruchách acidity, inhibítory protónovej pumpy, ATC kód: A02BC01

Mechanizmus účinku

Omeprazol, racemická zmes dvoch enantiomérov znižuje sekréciu žalúdočnej kyseliny prostredníctvom vysoko cieleného mechanizmu účinku. Je to špecifický inhibítor protónovej pumpy v parietálnych bunkách. Účinkuje rýchlo a pri dávkovaní jedenkrát denne zabezpečuje kontrolu reverzibilnou inhibíciou sekrécie žalúdočnej kyseliny.

Omeprazol je slabá zásada a koncentruje sa a je konvertovaný na svoju aktívnu formu vo vysoko kyslom prostredí intracelulárnych kanálikov parietálnych buniek, kde inhibuje protónovú pumpu, enzým H⁺, K⁺-ATPázu. Tento účinok na finálny stupeň procesu tvorby žalúdočnej kyseliny je závislý od dávky a zabezpečuje vysoko účinnú inhibíciu bazálnej ako aj stimulovanej sekrécie kyseliny bez ohľadu na typ stimulu.

Farmakodynamické účinky

Všetky pozorované farmakodynamické účinky je možné vysvetliť pôsobením omeprazolu na sekréciu kyseliny.

Účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny

Perorálne podanie omeprazolu jedenkrát denne zabezpečuje rýchlu a účinnú inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny počas dňa aj noci, pričom maximálny účinok sa dosiahne do 4 dní liečby. U pacientov s dvanástnikovým vredom, ktorí dostávali omeprazol 20 mg, sa udržiaval priemerný pokles acidity v žalúdku najmenej 80 % počas 24 hodín, s priemerným poklesom maxima tvorby kyseliny približne 70 % po stimulácii pentagastrínom 24 hodín po podaní dávky.

U pacientov s dvanástnikovým vredom sa po perorálnom podaní omeprazolu v dávke 20 mg udržiava v žalúdku pH ≥ 3 v priemere 17 hodín z časového obdobia 24 hodín.

U pacientov s gastroezofágovou refluxovou chorobou omeprazol v závislosti od dávky znižuje/normalizuje pôsobenie kyseliny v pažeráku ako následok zníženej sekrécie kyseliny a kyslosti žalúdka.

Inhibícia sekrécie kyseliny súvisí s plochou pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie a času (AUC) omeprazolu a nie od aktuálnej plazmatickej koncentrácie v danom čase.

Počas liečby omeprazolom sa nepozorovala tachyfylaxia.

Účinok na *H. pylori*

H. pylori sa spája s peptickou vredovou chorobou vrátane vredovej choroby dvanástnika a žalúdka. *H. pylori* predstavuje významný faktor pri vzniku gastritídy. *H. pylori* spolu so žalúdočnou kyselinou sú hlavnými faktormi vzniku peptickej vredovej choroby. *H. pylori* je významný faktor vzniku atrofickej gastritídy, ktorá sa spája so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny žalúdka.

Eradikácia *H. pylori* omeprazolom a antibiotikami sa spája s vysokou mierou vyhojenia a dlhodobou remisiou peptických vredov.

Testovali sa dvojkombinačné liečby a zistilo sa, že sú menej účinné ako trojkombinačné liečby. Môžu sa však vziať do úvahy v prípadoch, keď známa hypersenzitivita zabraňuje použitiu akejkoľvek trojkombinácie.

Iné účinky spojené s inhibíciou kyseliny

Počas dlhodobej liečby sa zaznamenal mierne zvýšený výskyt glandulárnych cýst v žalúdku. Tieto zmeny sú fyziologickým dôsledkom výraznej inhibície sekrécie kyseliny, sú benígne a javia sa ako reverzibilné.

Znížená acidita žalúdka z akýchkoľvek dôvodov, vrátane inhibítorov protónovej pumpy, zvyšuje počet baktérií v žalúdku, ktoré sú normálne prítomné v gastrointestinálnom trakte. Liečba liekmi znižujúcimi kyslosť žalúdka môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií vyvolaných

napr. baktériami *Salmonella* a *Campylobacter*, a u hospitalizovaných pacientov možno tiež *Clostridium difficile*.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekrécie kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

U niektorých pacientov (dospelých aj detí) sa počas dlhodobej liečby omeprazolom pozoroval zvýšený počet ECL buniek, pravdepodobne súvisiaci so zvýšenými hladinami sérových gastrínov. Tieto pozorovania sa nepovažujú za klinicky významné.

Pediatrická populácia

V nekontrolovanom klinickom skúšaní u detí (vo veku 1 až 16 rokov) so závažnou refluxovou ezofagitídou omeprazol v dávkach 0,7 až 1,4 mg/kg zlepšil stupeň ezofagitídy v 90 % prípadov a významne znížil príznaky refluxu. V jednoduchej zaslepenej štúdií boli deti vo veku 0 – 24 mesiacov s klinicky diagnostikovanou gastroezofágovou refluxovou chorobou liečené omeprazolom v dávkach 0,5; 1,0 alebo 1,5 mg/kg. Bez ohľadu na veľkosť dávky sa frekvencia epizód vracania/regurgitácie znížila po 8 týždňoch liečby o 50 %.

Eradikácia *H. pylori* u detí

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie (Héliot) potvrdilo, že omeprazol v kombinácii s dvoma antibiotikami (amoxicilínom a klaritromycínom) bol bezpečný a účinný v liečbe infekcie spôsobenej *H. pylori* u detí s gastritídou vo veku 4 rokov a starších: miera eradikácie *H.pylori*: 74,2 % (23/31 pacientov) liečených kombináciou omeprazol + amoxicilín + klaritromycín oproti 9,4 % (3/32 pacientov) liečených kombináciou amoxicilín + klaritromycín. Klinický prínos liečby súvisiaci s dyspeptickými symptómami však preukázaný nebol. Toto klinické skúšanie neprináša žiadne údaje týkajúce sa detí mladších ako 4 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Omeprazol a horečnatá soľ omeprazolu sú citlivé na pôsobenie kyseliny, a preto sa podávajú perorálne vo forme gastrorezistentných granúl v kapsulách alebo tabletách. Absorpcia omeprazolu je rýchla, pričom maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú približne 1 – 2 hodiny po podaní dávky. Absorpcia omeprazolu prebieha v tenkom čreve a zvyčajne je ukončená v priebehu 3 – 6 hodín. Súčasný príjem jedla nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť. Systémová dostupnosť (biologická dostupnosť) je po perorálnom podaní jednorazovej dávky omeprazolu približne 40 %. Po opakovanom podávaní jedenkrát denne sa biologická dostupnosť zvyšuje približne na 60 %.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem omeprazolu u zdravých jedincov je približne 0,3 l/kg telesnej hmotnosti. Väzba omeprazolu na plazmatické proteíny je 97 %.

Biotransformácia

Omeprazol sa úplne metabolizuje prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450 (CYP). Prevažná časť jeho metabolizmu je závislá od polymorfne exprimovaného enzýmu CYP2C19, ktorý je zodpovedný za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavného metabolitu v plazme. Zostávajúca časť je závislá od inej špecifickej izoformy, CYP3A4, ktorá je zodpovedná za tvorbu sulfónu omeprazolu. Ako dôsledok vysokej afinity omeprazolu voči CYP2C19 existuje možnosť kompetitívnej inhibície a metabolických liekových interakcií s inými substrátmi pre CYP2C19. Z dôvodu nízkej afinity voči

CYP3A4 však omeprazol nemá žiadny potenciál inhibovať metabolizmus iných substrátov pre CYP3A4. Navyše omeprazol nemá inhibičný účinok na hlavné CYP enzýmy.

Približne 3 % populácie bielej rasy a 15 – 20 % ázijskej populácie chýba funkčný enzým CYP2C19 a nazývajú sa slabí metabolizéri. U týchto jedincov je metabolizmus omeprazolu pravdepodobne katalyzovaný prevažne CYP3A4. Po opakovanom podávaní omeprazolu v dávke 20 mg jedenkrát denne bola priemerná hodnota AUC 5- až 10-násobne vyššia u slabých metabolizérov v porovnaní s jedincami s funkčným enzýmom CYP2C19 (silní metabolizéri). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie boli tiež 3- až 5-krát vyššie. Tieto zistenia nemajú žiadny význam pre dávkovanie omeprazolu.

Eliminácia

Plazmatický eliminačný polčas omeprazolu je zvyčajne kratší ako jedna hodina po jednorazovom podaní, ako aj po opakovanom podávaní jedenkrát denne. Omeprazol sa pri podávaní jedenkrát denne úplne vylúči medzi jednotlivými dávkami z plazmy a neprejavuje sa žiadna tendencia ku kumulácii. Takmer 80 % dávky omeprazolu sa vylúči vo forme metabolitov močom, zvyšok stolicou, primárne pochádzajúca zo sekrécie žlče.

Linearita/nelinearita

Po opakovanom podaní sa hodnota AUC omeprazolu zvyšuje. Toto zvýšenie je závislé od dávky a spôsobuje nelineárny vzťah dávka-AUC po opakovanom podávaní. Táto časová a dávková závislosť je dôsledkom zníženia „*first pass*“ metabolizmu a systémového klírensu pravdepodobne spôsobených inhibíciou enzýmu CYP2C19 omeprazolom a/alebo jeho metabolitmi (napr. sulfónovým metabolitom). Nezistil sa žiadny účinok metabolitov omeprazolu na sekréciu žalúdočnej kyseliny.

Osobné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Metabolizmus omeprazolu u pacientov s poruchou funkcie pečene je znížený, čo vedie k zvýšeniu hodnoty AUC. Pri dávkovaní omeprazolu jedenkrát denne sa neprejavila žiadna tendencia ku kumulácii.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek bola farmakokinetika omeprazolu, vrátane systémovej biologickej dostupnosti a rýchlosti eliminácie, nezmenená.

Starší

Rýchlosť metabolizmu omeprazolu je mierne znížená u starších jedincov (vo veku 75 – 79 rokov).

Pediatrická populácia

Počas liečby odporúčanými dávkami u detí vo veku od 1 roku sa dosiahli podobné plazmatické koncentrácie ako u dospelých. U detí mladších ako 6 mesiacov je klírens omeprazolu nízky z dôvodu nízkej schopnosti metabolizovať omeprazol.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na potkanoch liečených omeprazolom, ktoré trvali počas ich celého života, bola pozorovaná hyperplázia ECL-buniek v žalúdku a karcinoidy. Tieto zmeny sú výsledkom pretrvávajúcej hypergastrinémie, ktorá vzniká sekundárne po inhibícii kyseliny. K podobným zisteniam sa dospelo po liečbe antagonistami H₂-receptora, inhibítormi protónovej pumpy a po parciálnej fundektómii. Tieto zmeny teda nie sú výsledkom priameho účinku žiadneho z liečiv.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsúl:

zrnený cukor (obsahuje kukuričný škrob a sacharózu)
hydroxid horečnatý
kukuričný škrob
hydrogenfosforečnan sodný
hypromelóza (typ 2910)
laurylsíran sodný
manitol
karboxymetylškrob A, sodná soľ
mastenec
oxid titaničitý
makrogol 6000
polysorbát 80
kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1)

Zloženie tvrdej želatínovej kapsuly

20 mg

indigotín - FD&C Blue 2
oxid titaničitý (E171)
želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PE/PVDC/Al blistre: Uchovávajúte pri teplote do 25 °C; uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

HDPE fľaše: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie; fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Omeprazole Olikla 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

- tepelne tvarované blistre zložené z PVC/PE/PVDC/Al
7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 a 112 kapsúl.
- biela HDPE fľaša so silikagélovým vysúšadlom obsiahnutým v uzávere
7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 a 250 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Olikla s.r.o.

Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0116/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024