

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Omemyl 20 mg
tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 20 mg omeprazolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 37,6 – 43,01 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula (gastrorezistentná kapsula).

Biela nepriesvitná tvrdá želatínová kapsula veľkosti 3 (približne 16,1 mm) potlačená „OM 20“, obsahujúca guľaté pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Omemyl je indikovaný:

Dospelým

- na liečbu dvanástnikových vredov
- na prevenciu relapsu dvanástnikových vredov
- na liečbu žalúdočných vredov
- na prevenciu relapsu žalúdočných vredov
- v kombinácii s vhodnými antibiotikami na eradikáciu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri peptickej vredovej chorobe
- na liečbu žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s užívaním nesteroidových antiflogistík (NSAID)
- na prevenciu žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s užívaním nesteroidových antiflogistík (NSAID) u rizikových pacientov
- na liečbu refluxnej ezofagitídy
- na dlhodobú liečbu pacientov s vyliečenou refluxnou ezofagitídou
- na liečbu symptomatickej gastroezofageálnej refluxnej choroby
- na liečbu Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu

Deťom starším ako 1 rok a s telesnou hmotnosťou ≥ 10 kg

- na liečbu refluxnej ezofagitídy
- na symptomatickú liečbu pálenia záhy a regurgitácie kyseliny pri gastroezofageálnej refluxnej chorobe

Deťom starším ako 4 roky a dospelajúcim

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Liečba dvanástnikových vredov

Odporúčaná dávka u pacientov s aktívnym dvanástnikovým vredom je 20 mg Omemylu jedenkrát denne. Vo väčšine prípadov dôjde k vyliečeniu v priebehu dvoch týždňov. U pacientov, u ktorých sa vred úplne nezahojil po úvodnej liečbe, dochádza k zahojeniu vredu v priebehu nasledujúcej dvojtýždňovej liečby. U pacientov so slabou odpoveďou dvanástnikového vredu sa odporúča 40 mg Omemylu jedenkrát denne a zahojenie sa zvyčajne dosiahne v priebehu štyroch týždňov.

Prevenia relapsu dvanástnikových vredov

Na prevenciu relapsu dvanástnikového vredu u pacientov negatívnych na *H. pylori* alebo keď eradikácia *H. pylori* nie je možná, sa odporúča dávka 20 mg Omemylu jedenkrát denne. U niektorých pacientov môže byť postačujúca denná dávka 10 mg. V prípade zlyhania liečby sa môže dávka zvýšiť na 40 mg.

Liečba žalúdočných vredov

Odporúčaná dávka je 20 mg Omemylu jedenkrát denne. U väčšiny pacientov dôjde k zahojeniu vredu v priebehu štyroch týždňov. U pacientov, u ktorých sa vred úplne nezahojil po úvodnej liečbe, dochádza k zahojeniu vredu v priebehu nasledujúcej štvortýždňovej liečby. U pacientov so slabou odpoveďou žalúdočného vredu sa odporúča 40 mg Omemylu jedenkrát denne a zahojenie sa zvyčajne dosiahne v priebehu ôsmich týždňov.

Prevenia relapsu žalúdočných vredov

Na prevenciu relapsu u pacientov so slabou odpoveďou žalúdočného vredu sa odporúča dávka 20 mg Omemylu jedenkrát denne. V prípade potreby sa môže dávka zvýšiť na 40 mg Omemylu jedenkrát denne.

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

Na eradikáciu *H. pylori* sa má pri výbere antibiotík zväžiť individuálna znášanlivosť liekov pacientom a výber sa má uskutočniť v súlade s národnou, regionálnou a lokálnou schémou rezistencie a liečebnými smernicami.

- Omemyl 20 mg + klaritromycín 500 mg + amoxicilín 1 000 mg, každý liek dvakrát denne počas jedného týždňa, alebo
- Omemyl 20 mg + klaritromycín 250 mg (alternatívne 500 mg) + metronidazol 400 mg (alebo 500 mg alebo tinidazol 500 mg), každý liek dvakrát denne počas jedného týždňa, alebo
- Omemyl 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.

Pri každej schéme sa môže liečba opakovať, pokiaľ je pacient stále pozitívny na *H. pylori*.

Liečba žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s užívaním NSAID

Na liečbu žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s užívaním NSAID sa odporúča dávka 20 mg Omemylu jedenkrát denne. U väčšiny pacientov dôjde k zahojeniu vredu v priebehu štyroch týždňov. U pacientov, u ktorých sa vred úplne nezahojil po úvodnej liečbe, dochádza k zahojeniu vredu v priebehu nasledujúcej štvortýždňovej liečby.

Prevenia žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s užívaním NSAID u rizikových pacientov

Na prevenciu žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s užívaním NSAID u rizikových pacientov (vek > 60 rokov, žalúdočné a dvanástnikové vredy v anamnéze, krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu v anamnéze) sa odporúča dávka Omemylu 20 mg jedenkrát denne.

Liečba refluxnej ezofagitídy

Odporúčaná dávka je 20 mg Omemylu jedenkrát denne. U väčšiny pacientov dôjde k vyliečeniu v priebehu štyroch týždňov. U pacientov, u ktorých nedošlo k úplnému vyliečeniu po začiatkovej liečbe, dochádza k vyliečeniu v priebehu nasledujúcej štvortýždňovej liečby.

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

Dlhodobá liečba pacientov s vyliečenou refluxnou ezofagitídou

Na dlhodobú liečbu pacientov s vyliečenou refluxnou ezofagitídou sa odporúča dávka 10 mg Omemylu jedenkrát denne. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 20 – 40 mg Omemylu jedenkrát denne.

Liečba symptomatickej gastroezofageálnej refluxnej choroby

Odporúčaná dávka je 20 mg Omemylu denne. Pacienti môžu dostatočne odpovedať na 10 mg denne, a preto sa má zväziť individuálna úprava dávky.

Ak sa po štyroch týždňoch liečby Omemylom 20 mg denne nedosiahla kontrola symptómov, odporúča sa ďalšie vyšetrenie.

Liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu

U pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom sa má dávka individuálne upraviť a liečba má pokračovať tak dlho, ako je to klinicky indikované. Odporúčaná úvodná dávka je 60 mg Omemylu denne. U všetkých pacientov so závažným ochorením a nedostatočnou odpoveďou na iné terapie sa dosiahla účinná kontrola ochorenia a viac ako 90 % pacientov bolo udržiavaných dávkami 20 – 120 mg Omemylu denne. Ak dávka prekročí 80 mg Omemylu denne, dávka sa má rozdeliť a podávať dvakrát denne.

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 1 rok a s telesnou hmotnosťou ≥ 10 kg

Liečba refluxnej ezofagitídy

Symptomatická liečba pálenia záhy a regurgitácie kyseliny pri gastroezofageálnej refluxnej chorobe

Odporúčania pre dávkovanie sú nasledovné:

| Vek | Telesná hmotnosť | Dávkovanie |
|-------------------|------------------|--|
| vek ≥ 1 rok | 10 – 20 kg | 10 mg jedenkrát denne. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 20 mg jedenkrát denne. |
| vek ≥ 2 roky | > 20 kg | 20 mg jedenkrát denne. Ak je to potrebné, dávka sa môže zvýšiť na 40 mg jedenkrát denne. |

Refluxná ezofagitída: Trvanie liečby je 4 – 8 týždňov.

Symptomatická liečba pálenia záhy a regurgitácie kyseliny pri gastroezofageálnej refluxnej chorobe:

Trvanie liečby je 2 – 4 týždne. Ak sa po 2 – 4 týždňoch nedosiahla kontrola symptómov, pacient má podstúpiť ďalšie vyšetrenie.

Deti staršie ako 4 roky a dospelí

Liečba dvanástnikového vredu spôsobeného *H. pylori*

Pri výbere vhodnej kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy oficiálne národné, regionálne a lokálne smernice vzťahujúce sa na bakteriálnu rezistenciu, dĺžku liečby (najčastejšie 7 dní, avšak niekedy až 14 dní) a vhodné používanie antibakteriálnych látok.

Na liečbu má dohliadať odborník.

Odporúčania pre dávkovanie sú nasledovné:

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Starší pacienti (> 65 rokov)

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

Spôsob podávania

Kapsuly Omemylu sa odporúča užívať ráno, pokiaľ možno bez jedla, prehltnúť celé a zapíť polovicou pohára vody. Kapsuly sa nesmú drviť ani hrýzť.

Pacienti, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním a deti, ktoré sú schopné piť a prehĺtať polotuhú stravu

Pacienti môžu otvoriť kapsulu, prehltnúť obsah a zapíť s polovicou pohára vody alebo po zmiešaní obsahu v jemne kyslej tekutine, napr. v ovocnom džúze alebo jablkovom pyré alebo vo vode nesýtenej oxidom uhličitým. Pacientov je potrebné poučiť, aby disperziu užili okamžite (alebo do 30 minút), vždy ju bezprostredne pred vypitím premiešali a potom pohár vypláchli polovicou pohára vody a vypili ho.

Alternatívne môžu pacienti kapsulu cmúľať, prehltnúť pelety a zapíť polovicou pohára vody.

Gastrorezistentné pelety sa nesmú hrýzť.

4.3 Kontraindikácie

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

Omeprazol, podobne ako iné inhibítory protónovej pumpy (PPI, *proton pump inhibitors*), sa nesmie používať súbežne s nelfinavirom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri výskyte akéhokoľvek varovného symptómu (napr. významný neúmyselný pokles telesnej hmotnosti, opakujúce sa vracanie, dysfágia, hematéméza alebo meléna) a ak existuje podozrenie

na žalúdočný vred alebo ak bol vred diagnostikovaný, je potrebné vylúčiť zhubný nádor, pretože liečba môže zmierňovať príznaky a oneskoriť stanovenie diagnózy.

Súbežné podávanie atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak sa kombinácia atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy považuje za nevyhnutnú, odporúča sa dôsledné klinické monitorovanie (napr. záťaž vírusom) v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru. Denná dávka omeprazolu 20 mg sa nemá prekročiť.

Omeprazol, rovnako ako všetky lieky blokujúce žalúdočnú kyselinu, môže znižovať absorpciu vitamínu B₁₂ (kyanokobalamínu) z dôvodu hypo- alebo achlorhydrie. To je potrebné vziať do úvahy u pacientov so zníženými telesnými zásobami alebo rizikovými faktormi pre zníženú absorpciu vitamínu B₁₂ pri dlhodobej liečbe.

Omeprazol je inhibítor CYP2C19. Na začiatku alebo pri ukončení liečby omeprazolom sa má vziať do úvahy možnosť interakcií s liečivami metabolizovanými prostredníctvom CYP2C19. Medzi klopidogrelom a omeprazolom sa pozorovala interakcia (pozri časť 4.5). Klinický význam tejto interakcie je nejasný. Z preventívnych dôvodov je potrebné vyhýbať sa súbežnému používaniu omeprazolu a klopidogrelu.

Hypomagneziémia

U pacientov liečených PPI ako je omeprazol počas aspoň troch mesiacov, a vo väčšine prípadov jeden rok, bola hlásená ťažká hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako vyčerpanosť, tetánia, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, môžu však začať nenápadne a môžu sa prehliadnuť. U väčšiny postihnutých pacientov sa hypomagneziémia upravila po doplnení horčíka a ukončení podávania PPI.

U pacientov, u ktorých sa očakáva dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo inými liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú zdravotnícki pracovníci zvážiť stanovovanie hladín horčíka pred začiatkom liečby PPI a pravidelne počas liečby.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP), ktorá môže byť život ohrozujúca alebo smrteľná, boli v kombinácii s liečbou omeprazolom hlásené veľmi zriedkavo, resp. zriedkavo.

Riziko zlomenín bedra, zápästia alebo chrbtice

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomeniny bedra, zápästia a chrbtice predovšetkým u starších pacientov alebo pri výskyte iných rizikových faktorov. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomenín o 10 – 40 %. Niektoré z týchto zvýšení môžu byť zapríčinené inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú dostať starostlivosť v súlade so súčasnými klinickými smernicami a majú mať dostatočný príjem vitamínu D a vápnika.

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.

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

Inhibítory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. 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 ukončenie liečby Omemylom. SCLE

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

Ovplyvnenie laboratórnych vyšetrení

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže ovplyvniť vyšetrenia na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Omemylom sa má dočasne zastaviť aspoň na 5 dní pred stanovením 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.

Niektoré deti s chronickým ochorením môžu vyžadovať dlhodobú liečbu, hoci sa neodporúča.

Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií, ktorých pôvodcom je *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientov možno tiež *Clostridium difficile* (pozri časť 5.1).

Ako pri každej dlhodobej liečbe, najmä ak liečba presiahne dobu 1 rok, je potrebné pacientov pravidelne sledovať.

Omemyl obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nemajú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, 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 kyslosť vo vnútri žalúdka počas liečby omeprazolom môže zvýšiť alebo znížiť absorpciu liečiv s absorpciou závislou 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 aktívnemu metabolitu M8 bola znížená približne o 75 – 90 %. Interakcia môže tiež zahŕňať inhibíciu CYP2C19.

Súbežné podávanie omeprazolu s atazanavirom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) a 300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru zdravým dobrovoľníkom malo za následok zníženie expozície atazanaviru o 75 %. Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nekompensovalo dopad omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súbežné podávanie omeprazolu (20 mg jedenkrát denne) so 400 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru zdravým dobrovoľníkom malo za následok zníženie expozície atazanaviru približne o 30 % v porovnaní s 300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru jedenkrát denne.

Digoxín

Súbežná liečba omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom zvýšila u zdravých jedincov biologickú dostupnosť digoxínu o 10 %. Zriedkavo bola zaznamenaná toxicita digoxínu. Opatrnosť je však potrebná, ak sa omeprazol podáva vo vysokých dávkach starším pacientom. Vtedy je potrebné posilniť terapeutické sledovanie hladín digoxínu.

Klopidogrel

Výsledky štúdií u zdravých jedincov preukázali farmakokinetickú (FK)/farmakodynamickú (FD) interakciu medzi klopidogrelom (nárazová dávka 300 mg, potom udržiavacia dávka 75 mg/deň) a omeprazolom (80 mg perorálne denne), následkom čoho sa expozícia aktívnemu metabolitu klopidogrelu znížila priemerne o 46 % a maximálna inhibícia agregácie krvných doštičiek (ADP indukovaných) sa znížila priemerne o 16 %.

V pozorovaniach a klinických štúdiách sa zaznamenali nekonzistentné údaje o klinických dôsledkoch tejto FK/FD interakcie týkajúcej sa závažných kardiovaskulárnych udalostí. Z preventívnych dôvodov je potrebné vyhýbať sa súbežnému používaniu omeprazolu a klopidogrelu (pozri časť 4.4).

Iné liečivá

Absorpcia posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významne znížená a tak môže byť narušená klinická účinnosť. V prípade posakonazolu a erlotinibu je potrebné vyhýbať sa ich súbežnému používaniu.

Liečivá metabolizované CYP2C19

Omeprazol je stredne silný inhibítor CYP2C19, hlavného enzýmu, ktorý metabolizuje omeprazol. Preto sa metabolizmus súbežne podávaných liečiv, ktoré sú tiež metabolizované CYP2C19, môže znížiť a systémová expozícia týmto látkam sa môže zvýšiť. Príkladmi takýchto liečiv sú R-warfarín a iné antagonisty vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoín.

Cilostazol

Omeprazol podávaný v dávkach 40 mg zdravým jedincom v skríženej štúdií zvýšil C_{max} a AUC cilostazolu o 18 % a o 26 % v uvedenom poradí a jedného z jeho aktívnych metabolitov o 29 % a o 69 % v uvedenom poradí.

Fenytoín

Sledovanie plazmatickej koncentrácie fenytoínu sa odporúča počas prvých dvoch týždňov od začiatku liečby omeprazolom a ak sa dávka fenytoínu upraví, sledovanie a ďalšia úprava dávky bude potrebná po ukončení liečby omeprazolom.

Neznámy mechanizmus

Sachinavir

Súbežné podávanie omeprazolu so sachinavirom/ritonavírom malo za následok zvýšenie plazmatických hladín sachinaviru približne až o 70 % sprevádzané dobrou znášanlivosťou u HIV-infikovaných pacientov.

Takrolimus

Zaznamenalo sa, že súbežné podávanie omeprazolu zvyšuje sérové hladiny takrolimu. Je potrebné posilniť sledovanie koncentrácií takrolimu, rovnako ako funkcie obličiek (klírens kreatinínu) a ak je to potrebné, upraviť dávkovanie takrolimu.

Metotrexát

Pri súbežnom podávaní s inhibítormi protónovej pumpy bol u niektorých pacientov hlásený vzostup hladín metotrexátu. Pri podávaní metotrexátu vo vysokých dávkach je potrebné zvážiť dočasné prerušenie podávania omeprazolu.

Účinky iných liečiv na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 a/alebo CYP3A4

Keďže sa omeprazol metabolizuje enzýmami CYP2C19 a CYP3A4, liečivá, o ktorých je známe, že inhibujú CYP2C19 alebo CYP3A4 (ako je klaritromycín a vorikonazol), môžu spôsobiť zvýšenie sérových hladín omeprazolu znížením rýchlosti metabolizmu omeprazolu. Súbežná liečba vorikonazolom viedla k viac ako dvojnásobnej expozícii omeprazolu. Pretože vysoké dávky

omeprazolu boli dobre tolerované, úprava dávky omeprazolu sa zvyčajne nevyžaduje. Úprava dávky sa má však zväziť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a ak je indikovaná dlhodobá liečba.

Induktory CYP2C19 a/alebo CYP3A4

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Výsledky z troch prospektívnych epidemiologických štúdií (viac ako 1 000 prípadov expozície lieku) nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky omeprazolu na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Omeprazol sa môže používať počas gravidity.

Dojčenie

Omeprazol sa vylučuje do materského mlieka, nie je však pravdepodobné, že ovplyvní dieťa, ak sa používajú terapeutické dávky.

Fertilita

Štúdie na zvieratách s racemickou zmesou omeprazolu po perorálnom podaní nenaznačujú vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je nepravdepodobné, že má Omeprazol vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť nežiaduce reakcie, ako je závrat a problémy s videním (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov vyskytnú, pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

V kombinácii s liečbou omeprazolom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V programe klinických skúšaní pre omeprazol a po uvedení lieku na trh sa identifikovali nasledovné nežiaduce reakcie alebo sa zaznamenali podozrenia na ne. O žiadnom sa nezistilo, že súvisí s dávkou. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a tried orgánových systémov (TOS). Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

| TOS/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: | insomnia |
| Zriedkavé: | nepokoj, zmätenosť, depresia |
| Veľmi zriedkavé: | agresivita, halucinácie |
| Poruchy nervového systému | |
| Časté: | bolesť hlavy |
| Menej časté: | závrat, parestézia, somnolencia |
| Zriedkavé: | porucha 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: | bolesť brucha, zápcha, hnačka, plynatosť, nauzea/vracanie, glandulárne polypy fundu (benígne) |
| Zriedkavé: | suchosť úst, stomatitída, gastrointestinálna kandidóza |
| Neznáme | mikroskopická kolitída |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | |
| Menej časté: | zvýšené hladiny pečeňových enzýmov |
| Zriedkavé: | hepatitída so žltáčkou alebo bez nej |
| Veľmi zriedkavé: | zlyhanie pečene, encefalopatia u pacientov s predchádzajúcim ochorením pečene |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | |
| Menej časté: | dermatitída, pruritus, vyrážka, urtikária |
| Zriedkavé: | alopécia, fotosenzitivita, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) |
| Veľmi zriedkavé: | multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) |
| Neznáme | subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4) |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | |
| Menej časté: | Zlomenina bedra, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4) |
| 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 so žalúdočnou kyselinou. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti omeprazolu počas dlhodobého používania, získané z klinickej štúdie zahŕňajúcej 46 detí, ktorým sa na liečbu závažnej erozívnej ezofagitídy podávali udržiavacie dávky omeprazolu počas 749 dní. Profil nežiaducich udalostí bol pri krátkodobej aj pri dlhodobej liečbe vo všeobecnosti rovnaký ako u dospelých. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch 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

Symptómy

O účinkoch predávkovaní omeprazolom u ľudí sú dostupné len obmedzené informácie. V literatúre boli popísané dávky až do 560 mg a zaznamenali sa ojedinelé hlásenia, keď jednorazové perorálne dávky dosiahli až 2 400 mg omeprazolu (120-násobok zvyčajnej odporúčanej klinickej dávky). Zaznamenala sa nauzea, vracanie, závrat, bolesť brucha, hnačka a bolesť hlavy. V jednotlivých prípadoch bola tiež popísaná apatia, depresia a zmätenosť.

Opísané symptómy boli prechodné a nezaznamenal sa žiadny závažný následok. Rýchlosť eliminácie sa pri zvýšených dávkach nezmenila (kinetika prvého rádu).

Liečba

Liečba, ak je potrebná, je 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 parietálnej bunke. Pôsobí rýchlo a poskytuje kontrolu prostredníctvom reverzibilnej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny pri dávkovaní jedenkrát denne.

Omeprazol je slabá zásada, koncentruje sa a premieňa sa na aktívnu formu v silne kyslom prostredí intracelulárnych kanálikov v parietálnej bunke, kde inhibuje enzým $H^+/K^+-ATPázu$ – protónovú pumpu. Tento vplyv na finálny krok procesu tvorby žalúdočnej kyseliny je závislý od dávky a poskytuje vysoko účinnú inhibíciu bazálnej aj stimulovanej sekrécie kyseliny, bez ohľadu na stimul.

Farmakodynamické účinky

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

Účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny

Perorálne podanie omeprazolu jedenkrát denne poskytuje rýchlu a účinnú inhibíciu dennej a nočnej sekrécie žalúdočnej kyseliny s maximálnym účinkom dosiahnutým v priebehu 4 dní liečby. Pri dávke 20 mg omeprazolu sa priemerné zníženie 24-hodinovej acidity vo vnútri žalúdka o minimálne 80 % u pacientov s dvanástnikovým vredom potom udržiavalo, pričom priemerné zníženie maximálnej tvorby kyseliny po stimulácii pentagastrínom bolo približne 70 % 24 hodín po podaní.

Dávkovanie 20 mg omeprazolu perorálne udržiava $\text{pH} \geq 3$ vo vnútri žalúdka v priemere počas 17 hodín 24-hodinového obdobia u pacientov s dvanástnikovým vredom.

Následkom zníženej sekrécie kyseliny a acidity vo vnútri žalúdka omeprazol v závislosti od dávky znižuje/normalizuje expozíciu ezofágu kyseline u pacientov s gastroezofageálnou refluxnou chorobou. Inhibícia sekrécie kyseliny súvisí s plochou pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie omeprazolu od času (AUC) a nesúvisí s aktuálnou plazmatickou koncentráciou v danom čase.

Počas liečby omeprazolom sa nepozorovala žiadna tachyfyloxia.

*Účinok na *H. pylori**

H. pylori súvisí s peptickou vredovou chorobou, vrátane vredovej choroby dvanástnika a žalúdka.

H. pylori je hlavný faktor v rozvoji gastritídy. *H. pylori* spolu so žalúdočnou kyselinou sú hlavnými faktormi rozvoja peptickej vredovej choroby. *H. pylori* je hlavný faktor v rozvoji atrofickej gastritídy, ktorá súvisí so zvýšeným rizikom rozvoja rakoviny žalúdka.

Eradikácia *H. pylori* omeprazolom a antibakteriálnymi liekmi sa spája s vysokou mierou zahojenia 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 súvisiace s inhibíciou kyseliny

Počas dlhodobej liečby sa zaznamenali glandulárne cysty v žalúdku s o niečo vyššou frekvenciou.

Tieto zmeny sú fyziologickým dôsledkom výraznej inhibície sekrécie kyseliny, sú benígne a javia sa byť reverzibilné.

Znížená žalúdočná acidita z akéhokoľvek dôvodu, vrátane inhibítorov protónovej pumpy, zvyšuje v žalúdku počet baktérií, ktoré sú normálne prítomné v gastrointestinálnom trakte. Liečba liečivami, ktoré znižujú kyselinu, môže mať za následok mierne zvýšené riziko gastrointestinálnych infekcií, ktorých pôvodcom je napr. *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientov možno tiež *Clostridium difficile*.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženú sekréciu 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 nekontrolovanej štúdiu u detí (vo veku 1 až 16 rokov) so závažnou refluxnou ezofagitídou omeprazol v dávkach 0,7 až 1,4 mg/kg zlepšil úroveň ezofagitídy v 90 % prípadov a významne znížil príznaky refluxu. V jednoducho zaslepenej štúdiu boli deti vo veku 0 – 24 mesiacov s klinicky diagnostikovanou gastroezofageálnou refluxnou chorobou liečené s 0,5; 1,0 alebo 1,5 mg omeprazolu/kg. Frekvencia epizód vracania/regurgitácie sa znížila o 50 % po 8 týždňoch liečby bez ohľadu na dávku.

*Eradikácia *H. pylori* u detí*

Randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia (štúdia Hélot) zistila, že omeprazol v kombinácii s dvoma antibiotikami (amoxicilínom a klaritromycínom) bol bezpečný a účinný v liečbe infekcie *H. pylori* u detí s gastritídou vo veku 4 roky a viac: miera eradikácie *H. pylori*: 74,2 % (23/31 pacientov) s omeprazolom + amoxicilínom + klaritromycínom oproti 9,4 % (3/32 pacientov) s amoxicilínom + klaritromycínom. Avšak, nedokázal sa žiadny klinický prínos pri dyspeptických symptómoch. Táto štúdia nepodporuje žiadne informácie 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 tabletoch. Absorpcia omeprazolu je rýchla, pričom maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú približne 1 – 2 hodiny po dávke. Absorpcia omeprazolu prebieha v tenkom čreve a zvyčajne sa dokončí v priebehu 3 – 6 hodín. Súbežný príjem jedla nemá žiadny vplyv na biologickú dostupnosť. Systémová (biologická) dostupnosť z jednorazovej perorálnej dávky omeprazolu je približne 40 %. Po opakovanom podávaní jedenkrát denne sa biologická dostupnosť zvyšuje približne na 60 %.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Omeprazol sa úplne metabolizuje systémom cytochrómu P450 (CYP). Prevažná časť jeho metabolizmu závisí od expresie polymorfného génu pre CYP2C19, ktorý je zodpovedný za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavného metabolitu v plazme. Zvyšná časť závisí od ďalšej špecifickej izoformy, CYP3A4, ktorá je zodpovedná za tvorbu omeprazolsulfónu. Ako následok vysokej afinity omeprazolu voči CYP2C19 existuje možnosť kompetitívnej inhibície a metabolických interakcií typu liečivo-liečivo s inými substrátmi pre CYP2C19. Z dôvodu nízkej afinity voči CYP3A4 však nemá omeprazol žiadny potenciál inhibovať metabolizmus iných substrátov CYP3A4. Okrem toho omeprazol chýba inhibičný účinok na hlavné enzýmy CYP.

Približne 3 % populácie bielej rasy a 15 – 20 % ázijskej populácie nemá funkčný enzým CYP2C19 a nazývajú sa slabí metabolizátori. U týchto jedincov je metabolizmus omeprazolu pravdepodobne katalyzovaný predovšetkým CYP3A4. Po opakovanom podaní 20 mg omeprazolu jedenkrát denne bola priemerná AUC 5 až 10-násobne vyššia u slabých metabolizátorov ako u jedincov, ktorí majú funkčný enzým CYP2C19 (silní metabolizátori). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie boli tiež 3 až 5-násobne vyššie. Tieto zistenia nemajú žiadny dopad na dávkovanie omeprazolu.

Eliminácia

Plazmatický eliminačný polčas omeprazolu je zvyčajne kratší ako jedna hodina po jednorazovom aj opakovanom perorálnom podaní jedenkrát denne. Omeprazol sa pri podávaní jedenkrát denne úplne vylúči z plazmy medzi jednotlivými dávkami bez tendencie ku kumulácii. Takmer 80 % perorálnej dávky omeprazolu sa vylúči vo forme metabolitov do moču, zvyšok stolicou – predovšetkým pochádzajúcimi zo sekrécie žlče.

Linearita/nelinearita

AUC omeprazolu sa zvyšuje po opakovanom podávaní. Toto zvýšenie je závislé od dávky a po opakovanom podávaní vedie k nelineárnej závislosti medzi dávkou a AUC. Táto závislosť od času a dávky je dôsledkom zníženia metabolizmu prvého prechodu pečeňou a systémového klírensu, pravdepodobne spôsobeného inhibíciou enzýmu CYP2C19 omeprazolom a/alebo jeho metabolitmi (napr. sulfónom).

U žiadneho metabolitu sa nezistil vplyv na sekréciu žalúdočnej kyseliny.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je metabolizmus omeprazolu narušený, čo vedie k zvýšeniu AUC. Nepreukázala sa žiadna tendencia ku kumulácii omeprazolu pri dávkovaní jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Farmakokinetika omeprazolu, vrátane systémovej biologickej dostupnosti a rýchlosti eliminácie, je nezmenená u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

Starší pacienti

U starších jedincov (vo veku 75 – 79 rokov) je rýchlosť metabolizmu omeprazolu o niečo znížená.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V celoživotných štúdiách na potkanoch liečených omeprazolom sa pozorovala hyperplázia žalúdočných buniek ECL a karcinoidy. Tieto zmeny sú dôsledkom pretrvávajúcej hypergastrinémie, sekundárneho dôsledku inhibície kyseliny.

K podobným zisteniam sa dospelo po liečbe antagonistami H₂-receptorov, inhibítormi protónovej pumpy a po čiastočnej fundektómii. Tieto zmeny teda nie sú priamym účinkom jednotlivých liečiv.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

sacharóza
kukuričný škrob
hypromelóza (E464)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E-339 ii)
laurylsíran sodný
polysorbát 80
kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom
trietyl-citrát (E1505)

Obal kapsuly:

želatína
oxid titaničitý (E171)
atrament na potlač (čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný a šelak)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľaša: 3 roky

Al/Al blister: 18 mesiacov

PVC-PVDC/Al blister: 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Fľaša: Nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Al/Al blister: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

PVC-PVDC/Al blister: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela HDPE fľaša s viečkom a kruhovým uzáverom indikujúcim porušenie a vysúšadlom: 14, 28, 90, 100 a 250 kapsúl.

Al/Al blister: 14 a 28 kapsúl.

PVC-PVDC/Al blister: 14, 28, 30 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

09/0084/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. marca 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026