

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Omeprazol Neuraxpharm 20 mg tvrdá gastrorezistentná kapsula

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 20 mg omeprazolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 20 mg kapsula obsahuje 108 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula.

Kapsuly o dĺžke asi 18 mm, s nepriehľadným žltým viečkom a telom, obsahujúci takmer biele alebo krémové mikrogranule v tvare guľičiek

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Omeprazol Neuraxpharm 20 mg kapsuly je indikovaný na:

#### Dospelí

- Liečbu dvanástnikových vredov
- Prevenciu relapsu dvanástnikových vredov
- Liečbu žalúdočných vredov
- Prevenciu relapsu žalúdočných vredov
- V kombinácii s vhodnými antibiotikami na eradikáciu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri peptickej vredovej chorobe
- Liečbu žalúdočných a dvanástnikových vredov v súvislosti s užívaním NSAID
- Prevenciu žalúdočných a dvanástnikových vredov v súvislosti s užívaním NSAID u rizikových pacientov
- Liečbu refluxnej ezofagitídy
- Dlhodobú liečbu pacientov so zahojenou refluxnou ezofagitídou
- Liečbu symptomatickej gastroezofagálnej refluxnej choroby
- Liečbu Zollinger-Ellisonovho syndrómu

#### Pediatrické použitie

*Deti od 1 roka a s hmotnosťou  $\geq 10$  kg*

- Liečba refluxnej ezofagitídy
- Symptomatická liečba pálenia záhy a regurgitácie kyseliny pri gastroezofageálnej refluxnej chorobe

*Deti od 4 rokov a mladiství*

- V kombinácii s antibiotikami na liečbu vredu dvanástnika spôsobeného *H. pylori*

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie u dospelých

#### *Liečba dvanástnikových vredov*

Odporúčaná dávka u pacientov s aktívnym dvanástnikovým vredom je 20 mg Omeprazolu Neuraxpharm raz denne. U väčšiny pacientov dôjde k zhojeniu do dvoch týždňov. U tých pacientov, u ktorých nenastalo úplné zhojenie po počiatočnej liečbe, dôjde k zahojeniu počas ďalších dvoch týždňov liečby. U pacientov so zle reagujúcim dvanástnikovým vredom sa odporúča 40 mg Omeprazolu Neuraxpharm raz denne a ku zhojeniu zvyčajne dôjde v priebehu štyroch týždňov.

#### *Prevenia relapsu dvanástnikových vredov*

Na prevenciu relapsu dvanástnikového vredu u pacientov negatívnych na *H. pylori* alebo v prípade, že eradikácia *H. pylori* nie je možná, sa odporúča dávka 20 mg Omeprazolu Neuraxpharm raz denne. U niektorých pacientov môže byť postačujúca dávka 10 mg denne. Ak liečba zlyhá, dávka sa môže zvýšiť na 40 mg.

#### *Liečba žalúdočných vredov*

Odporúčaná dávka je 20 mg prípravku Omeprazolu Neuraxpharm raz denne. U väčšiny pacientov dôjde k zhojeniu v priebehu štyroch týždňov. U pacientov, u ktorých po začiatkovej liečbe nedôjde k úplnému vyhojeniu, zvyčajne k nemu dochádza počas ďalších štyroch týždňov liečby. Pacientom s nedostatočne reagujúcim žalúdočným vredom sa odporúča dávka 40 mg omeprazolu jedenkrát denne a k vyhojeniu zvyčajne dochádza v priebehu ôsmich týždňov.

#### *Prevenia relapsu žalúdočných vredov*

Odporúčaná dávka na prevenciu relapsu u pacientov so zle reagujúcim žalúdočným vredom je 20 mg Omeprazolu Neuraxpharm raz denne. V prípade potreby sa dávka môže 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.

- Omeprazol Neuraxpharm 20 mg + klaritromycín 500 mg + amoxicilín 1000 mg, každý dvakrát denne po dobu jedného týždňa alebo
- Omeprazol Neuraxpharm 20 mg + klaritromycín 250 mg (prípadne 500 mg) + metronidazol 400 mg (alebo 500 mg alebo tinidazol 500 mg), každý dvakrát denne po dobu jedného týždňa alebo
- Omeprazol Neuraxpharm 40 mg jedenkrát denne s amoxicilínom 500 mg a metronidazolom 400 mg (alebo 500 mg alebo tinidazol 500 mg), oba trikrát denne po dobu jedného týždňa.

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

#### *Liečba žalúdočných a dvanástnikových vredov v súvislosti s užívaním NSAID*

Odporúčaná dávka na liečbu žalúdočných a dvanástnikových vredov v súvislosti s užívaním NSAID je 20 mg Omeprazolu Neuraxpharm raz denne. U väčšiny pacientov dôjde k vyhojeniu v priebehu štyroch týždňov. U pacientov, u ktorých nedošlo k úplnému vyhojeniu po počiatočnej liečbe, dôjde zvyčajne ku zhojeniu v priebehu ďalších štyroch týždňov liečby.

#### *Prevenia žalúdočných a dvanástnikových vredov v súvislosti s užívaním NSAID u rizikových pacientov*

Na prevenciu žalúdočných alebo dvanástnikových vredov v súvislosti s užívaním NSAID u rizikových pacientov (vek > 60 rokov, predchádzajúca anamnéza žalúdočných a dvanástnikových vredov, predchádzajúca anamnéza krvácania do hornej časti zažívacieho traktu) je odporúčaná dávka 20 mg Omeprazol Neuraxpharm raz denne.

### *Liečba refluxnej ezofagitídy*

Odporúčaná dávka je 20 mg Omeprazolu Neuraxpharm raz denne. U väčšiny pacientov dôjde k vyhojeniu v priebehu štyroch týždňov. U tých pacientov, u ktorých nedošlo k úplnému vyhojeniu po počiatočnej liečbe, dôjde zvyčajne ku zhojeniu v priebehu ďalších štyroch týždňov liečby. U pacientov s ťažkou ezofagitídou sa odporúča 40 mg Omeprazolu Neuraxpharm raz denne a ku zhojeniu dôjde zvyčajne v priebehu ôsmich týždňov.

### *Dlhodobá liečba pacientov so zhojenou refluxnou ezofagitídou*

Odporúčaná dávka na dlhodobú liečbu pacientov so zhojenou refluxnou ezofagitídou je 10 mg Omeprazolu Neuraxpharm raz denne. Ak je potrebné, dávku možno zvýšiť na 20-40 mg raz denne.

### *Liečba symptomatickej gastroezofageálnej refluxnej choroby*

Odporúčaná dávka je 20 mg Omeprazolu Neuraxpharm denne. Pacienti môžu dobre reagovať na 10 mg denne, a preto je potrebné upraviť dávku individuálne. Ak sa nedosiahne kontrola symptómov po štyroch týždňoch podávania 20 mg Omeprazolu Neuraxpharm denne, odporúča sa vykonať ďalšie vyšetrenia.

### *Liečba Zollinger-Ellisonovho syndrómu*

U pacientov so Zollinger-Ellisonovým syndrómom je potrebné dávkovanie individuálne prispôbiť a pokračovať v liečbe, kým je klinicky indikovaná. Odporúčané počiatočné dávkovanie je 60 mg Omeprazolu Neuraxpharm denne. Všetci pacienti s ťažkou formou ochorenia a nedostatočnou odpoveďou na iné liečebné postupy boli účinne liečení a vo viac ako 90 % prípadov udržovaní v remisii dávkami 20-120 mg omeprazolu denne. Pri dennej dávke vyššej ako 80 mg Omeprazolu Neuraxpharm je vhodné dávku rozdeliť na dve denné dávky.

### Dávkovanie u detí

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

#### *Liečba refluxnej ezofagitídy*

#### *Symptomatická liečba pálenia záhy a regurgitácie kyseliny u gastroezofageálnej refluxnej choroby*

Odporúčanie na dávkovanie je nasledovné:

Vek	Hmotnosť	Dávkovanie
$\geq 1$ rok	10 – 20 kg	10 mg raz denne. Dávka môže byť zvýšená na 20 mg raz denne, ak je treba.
$\geq 2$ roky	> 20 kg	20 mg raz denne. Dávka môže byť zvýšená na 40 mg raz denne, ak je treba.

*Refluxná ezofagitída:* Trvanie liečby je 4-8 týždňov.

*Symptomatická liečba pálenia záhy a regurgitácie kyseliny u gastroezofageálnej refluxnej choroby:* Doba liečby je 2-4 týždne. Ak sa nedosiahne kontroly príznakov po 2-4 týždňoch liečby, pacientov je treba ďalej vyšetriť.

#### Deti staršie ako 4 roky a mladiství

#### *Liečba dvanástnikových vredov spôsobených *H. pylori**

Pri výbere vhodnej kombinovanej liečby sa má vziať do úvahy oficiálny národný, regionálny a lokálny pokyn, ktorý sa týka bakteriálnej rezistencie, dĺžky liečby (najčastejšie 7 dní, avšak niekedy až 14 dní) a vhodného používania antibakteriálnych liečiv.

Liečba má byť vedená špecialistom.

Odporúčania na dávkovanie sú nasledovné:

Hmotnosť	Dávkovanie
15-30 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami: Omeprazol Neuraxpharm 10 mg, amoxicilín 25 mg/kg telesnej hmotnosti a klaritromycín 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti, všetko podané súčasne dvakrát denne po dobu jedného týždňa.
31-40 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami: Omeprazol Neuraxpharm 20 mg, amoxicilín 750 mg, a klaritromycín 7,5 mg/kg telesnej hmotnosti, všetko podané súčasne dvakrát denne po dobu jedného týždňa.
> 40 kg	Kombinácia s dvoma antibiotikami: Omeprazol Neuraxpharm 20 mg, amoxicilín 1 g a klaritromycín 500 mg, všetko podané súčasne dvakrát denne po dobu jedného týždňa.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poškodenou funkciou obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poškodenou funkciou pečene môže byť dostatočná denná dávka 10-20 mg (pozri časť 5.2).

##### *Starší pacienti (> 65 rokov)*

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

#### Spôsob podávania

Odporúča sa užívať Omeprazol Neuraxpharm kapsuly ráno, prednostne nalačno, prehltnúť celé kapsuly a zapíť polovicou pohára vody. Kapsuly sa nesmú hrýzť alebo drviť.

##### *Pacienti, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním a deti, ktoré vedia piť alebo prehĺtať polotuhú stravu*

Pacienti môžu kapsulu otvoriť, prehltnúť obsah a zapíť pol pohárom vody alebo rozmiešať obsah v mierne kyslej tekutine, napr. v ovocnej šťave alebo jablčnom muštele, alebo vo vode bez oxidu uhličitého. Pacientov treba poučiť, že túto disperziu je potrebné ihneď vypíť (alebo počas 30 minút) a vždy zamiešať tesne pred pitím a pohár ešte raz vypláchnuť vodou a obsah vypíť.

Alternatívne môžu pacienti nechať kapsulu rozpustiť v ústach (cmúľať) a prehltnúť pelety s pol pohárom vody. Enterosolventné pelety sa nesmú žuvať.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Omeprazol sa nesmie, podobne ako iné inhibítory protónovej pumpy (PPIs) podávať súčasne s nelfinavirom (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri výskyte akéhokoľvek z alarmujúcich príznakov (napr. významný neúmyselný pokles telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, hemateméza alebo meléna) a pri podozrení alebo prítomnosti žalúdočného vredu, je potrebné vylúčiť malígne ochorenie, pretože liečba môže zmiernovať príznaky ochorenia a oddialiť stanovenie diagnózy.

Súbežné podávanie atazanaviru a inhibítorov protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je kombinácia atazanaviru a inhibítorov protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa vykonávať starostlivé klinické monitorovanie (napr. vírusová záťaž) v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru; 20 mg omeprazolu sa nemá prekročiť.

Omeprazol, tak ako všetky liečivá blokujúce kyslú žalúdočnú sekréciu, môže znižovať absorpciu vitamínu B12 (kyanokobalamín) v dôsledku hypo - alebo achlorhydrie. Toto sa má vziať do úvahy pri dlhodobej liečbe pacientov so zníženými zásobami vitamínu B12 alebo rizikovými faktormi pre zníženú absorpciu vitamínu B12.

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Pri začatí alebo ukončení liečby omeprazolom je potrebné brať do úvahy možnosť interakcií s liečivami metabolizovanými CYP2C19. Bola pozorovaná interakcia medzi klopido-grelom a omeprazolom (pozri časť 4.5). Klinický význam tejto interakcie je neistý. Na prevenciu tohto rizika je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu omeprazolu a klopido-grelu.

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

Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií, napr. rodu *Salmonella* a *Campylobacter* (pozri časť 5.1).

Podobne ako u každej dlhodobej liečby, najmä ak liečba presahuje 1 rok, by mali byť pacienti pravidelne kontrolovaní.

Inhibítory protónovej pumpy, obzvlášť ak sú podávané vo vysokých dávkach a dlhodobo (dlhšie ako 1 rok), môžu mierne zvyšovať riziko zlomenín bedra, zápästia alebo chrbtice, najmä u starších osôb a osôb so známymi rizikovými faktormi. Podľa výsledkov pozorovacích štúdií môžu inhibítory protónovej pumpy zvyšovať celkové riziko fraktúr o 10-40 %. K tomuto zvýšeniu môžu čiastočne prispievať iné rizikové faktory. Pacienti s rizikom osteoporózy by mali byť liečení podľa súčasných klinických pokynov a mali by mať zabezpečený adekvátny príjem vitamínu D a vápnika.

#### *Hypomagneziémia*

Závažná hypomagneziémia sa hlásila u pacientov liečených PPI ako je omeprazol po dobu najmenej 3 za sebou idúcich mesiacov a u väčšiny prípadov za jeden rok. Hypomagneziémia sa môže manifestovať závažnými symptómami ako je únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, ale tiež môže vzniknúť nepozorovane a byť nepovšimnutá. U väčšiny postihnutých pacientov došlo k zlepšeniu stavu po tom, čo bola liečba inhibítormi protónovej pumpy ukončená a zahájená suplementácia magnéziom.

U pacientov, u ktorých je plánovaná dlhodobá liečba alebo ktorí majú užívať inhibítory protónovej pumpy spoločne s digoxínom alebo inými látkami, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), je vhodné vyšetriť hladinu magnézia pred začatím liečby a opakovane v jej priebehu.

#### *Interferencia s laboratórnymi testami*

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba Omeprazolom Neuraxpharm 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 inhibítormi protónovej pumpy.

#### *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 vysadenie lieku Omeprazol Neuraxpharm. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítormi protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov 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.

### Pomocné látky

Omeprazol Neuraxpharm obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou fruktózy, malabsorpciou glukózy a galaktózy alebo nedostatočnosťou sacharázy-izomaltázy nesmú tento liek užívať.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, 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, 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 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) s 300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru zdravým dobrovoľníkom viedlo k zníženiu expozície atazanaviru o 75 %. Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nekompenzovalo dopad omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súbežné podávanie omeprazolu (20 mg jedenkrát denne) so 400 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru zdravým dobrovoľníkom viedlo k zníženiu expozície atazanaviru približne o 30 % v porovnaní s 300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru jedenkrát denne.

#### *Digoxín*

Pri súbežnej liečbe omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom sa u zdravých osôb biologická dostupnosť zvýšila o 10 %. Toxicita digoxínu bola hlásená zriedkavo. Opatrnosť je však potrebná pri podávaní vysokých dávok starším pacientom. Vtedy je potrebné zintenzívniť monitorovanie terapeutických hladín digoxínu.

#### *Klopidogrel*

V skríženej klinickej štúdií bol klopidogrel (úvodná dávka 300 mg, potom 75 mg/deň) podávaný samotný a s omeprazolom (80 mg v rovnakom čase ako klopidogrel) počas 5 dní. Keď sa klopidogrel podával spolu s omeprazolom, expozícia aktívnemu metabolitu klopidogrelu sa znížila o 46 % (1. deň) a o 42 % (5. deň). Priemerná inhibícia agregácie krvných doštičiek (IPA) sa znížila o 47 % (24 hodín) a 30 % (5. deň), keď sa klopidogrel podával spolu s omeprazolom. V inej štúdií sa preukázalo, že podávanie klopidogrelu a omeprazolu v rozličnom čase nezabránilo ich interakcii, ktorá je pravdepodobne spôsobená inhibičným účinkom omeprazolu na CYP2C19.

Rozporné údaje týkajúce sa dôsledkov tejto farmakokineticko/farmakodynamickej interakcie z hľadiska závažných kardiovaskulárnych príhod boli hlásené z observačných a klinických štúdií.

#### *Iné liečivá*

Absorpcia pozakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itrakonazolu je významne redukovaná a teda klinická účinnosť môže byť oslabená. Súbežnému použitiu s pozakonazolom a erlotinibom sa treba vyhnúť.

### Liečivá metabolizované CYP2C19

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

### *Cilostazol*

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

### *Fenytoín*

Odporúča sa monitorovať plazmatické koncentrácie fenytoínu počas prvých dvoch týždňov po začatí liečby omeprazolom a ak dôjde k úprave dávky fenytoínu, monitorovanie a ďalšia úprava dávky je potrebná aj po ukončení liečby omeprazolom.

### Neznámy mechanizmus

### *Sachinavir*

Súbežné podávanie omeprazolu so sachinavirom/ritonavírom viedlo k zvýšeniu plazmatických hladín sachinaviru približne až o 70 % spojené s dobrou znášanlivosťou HIV-infikovanými pacientami.

### *Takrolimus*

Pri súbežnom podávaní omeprazolu bolo hlásené zvýšenie sérových hladín takrolimu. Má sa posilniť sledovanie koncentrácií takrolimu ako aj funkcie obličiek (klírens kreatinínu) a ak je to potrebné, upraviť dávkovanie takrolimu.

### *Metotrexát*

Pri podávaní spoločne s inhibítormi protónovej pumpy, u niektorých pacientov boli hlásené zvýšené hladiny metotrexátu. Pri podávaní vysokých dávok metotrexátu, môže byť potrebné zvážiť dočasné vysadenie omeprazolu.

### Účinky iných liečiv na farmakokinetiku omeprazolu

### *Inhibítory CYP2C19 a/alebo CYP3A4*

Keďže sa omeprazol metabolizuje enzýmami CYP2C19 a CYP3A4, liečivá známe ako inhibítory 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 k zdvojnásobeniu expozície omeprazolu. Pretože vysoké dávky omeprazolu boli dobre tolerované, nie je všeobecne nutná úprava dávky omeprazolu. Avšak, úprava dávky sa má zvážiť u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene a ak je indikovaná dlhodobá liečba.

### *Induktory CYP2C19 a/alebo CYP3A4*

Liečivá známe ako induktory enzýmov CYP2C19 alebo CYP3A4 alebo obidvoch (ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný), môžu spôsobiť zníženie sérových hladín omeprazolu zvýšením rýchlosti metabolizmu omeprazolu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Výsledky troch prospektívnych epidemiologických štúdií (viac než 1 000 expozícií) ukázali, že omeprazol nemá žiadne negatívne pôsobenie v gravidite, ani na zdravie plodu/novorodenca. Omeprazol sa môže užívať v gravidite.

### Dojčenie

Omeprazol sa vylučuje do materského mlieka, ale je nepravdepodobné, že by ovplyvňoval dojča pri terapeutických dávkach.

### Fertilita

Údaje k fertilitate nie sú k dispozícii.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je nepravdepodobné, že by Omeprazol Neuraxpharm ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť nežiaduce reakcie ako sú závrat a poruchy zraku (pozri časť 4.8). Ak sa prejavia, pacienti nemajú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

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

V programe klinických štúdií pre omeprazol a po uvedení lieku na trh sa identifikovali nasledujúce nežiaduce liekové reakcie alebo sa zaznamenalo podozrenie na ne. O žiadnej reakcii sa nezistilo, že by súvisela s dávkou. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a tried orgánových systémov (TOS). Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

TOS/frekvencia	Nežiaduca reakcia
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé:	Leukopénia, trombocytopenia
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, pancytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	Hypersenzitívne reakcie, napr. horúčka, angioedém a anafylaktická reakcia/šok
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Zriedkavé:	Hyponatriémia
Frekvencia neznáma:	Hypomagneziémia (pozri časť 4.4)
<b>Psychické poruchy</b>	
Menej časté:	Insomnia
Zriedkavé:	Agitácia, zmätenosť, depresia
Veľmi zriedkavé:	Agresivita, halucinácie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závrat, parestézia, somnolencia
Zriedkavé:	Poruchy chuti
<b>Poruchy oka</b>	
Zriedkavé:	Rozmazané videnie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Menej časté:	Vertigo
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Zriedkavé:	Bronchospazmus
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Bolesť brucha, zápcha, hnačka, plynatosť, nauzea/vracanie,



	glandulárne polypy fundu (benígne)
Zriedkavé:	Sucho v ústach, stomatitída, gastrointestinálna kandidóza, mikroskopická kolitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Menej časté:	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
Zriedkavé:	Hepatitída so žltčkou alebo bez nej
Veľmi zriedkavé:	Zlyhávanie pečene, encefalopatia u pacientov s predchádzajúcim ochorením pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté:	Dermatitída, pruritus, vyrážka, urtikária
Zriedkavé:	Alopécia, fotosenzitivita
Veľmi zriedkavé:	Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Frekvencia neznáma:	Subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4).
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Menej časté:	Fraktúra bedra, zapätia alebo chrčtice (pozri časť 4.4).
Zriedkavé:	Artralgia, myalgia
Veľmi zriedkavé:	Svalová slabosť
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Zriedkavé:	Tubulointersticiálna nefritída (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Veľmi zriedkavé:	Gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté:	Malátnosť, periférny edém
Zriedkavé:	Zvýšené potenie

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť omeprazolu sa stanovila celkovo u 310 detí vo veku 0 až 16 rokov s ochorením súvisiacim s kyselinou. Tieto údaje sa získali 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 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**

O účinkoch predávkovania 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 v súvislosti s predávkovaním omeprazolom boli prechodné a nezaznamenali sa žiadny závažný následok. Rýchlosť eliminácie sa pri zvýšených dávkach nezmenila (kinetika prvého rádu). 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 kyselinovej pumpy v parietálnej bunke. Účinkuje rýchlo a pri dávkovaní jedenkrát denne poskytuje kontrolu reverzibilnou inhibíciou sekrécie žalúdočnej kyseliny.

Omeprazol je slabá zásada, koncentrovaná a konvertovaná na aktívnu formu v silne kyslom prostredí intracelulárnych kanálikov parietálnej bunky, kde inhibuje enzým  $H^+/K^+$ -ATPázu - kyselinovú pumpu. 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 možno vysvetliť pôsobením omeprazolu na sekréciu kyseliny.

#### *Účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny*

Perorálne podanie omeprazolu 1-krát denne zabezpečuje rýchlu a účinnú inhibíciu sekrécie žalúdočnej kyseliny počas dňa aj noci s maximálnym účinkom do 4 dní liečby. Pri perorálnom podaní 20 mg omeprazolu 1-krát denne sa u pacientov s dvanástnikovým vredom 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  $pH \geq 3$  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* je hlavným faktorom v rozvoji gastritídy. *H. pylori* spolu so žalúdočnou kyselinou sú hlavnými faktormi vo vývoji peptickej vredovej choroby. *H. pylori* je najvýznamnejším faktorom rozvoja atrofickej gastritídy, ktorá súvisí 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 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 *Salmonella* a *Campylobacter*.

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.

#### 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 stupeň ezofagitídy v 90 % prípadov a významne znížil príznaky refluxu. V jednoduchej zaslepenej štúdiu boli deti vo veku 0-24 mesiacov s klinicky diagnostikovanou gastroezofagálnou refluxnou 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 Helicobacter pylori u detí:*

Randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia (štúdia Hélot) potvrdila, 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 versus 9,4 % (3/32 pacientov) liečených kombináciou amoxicilín+klaritromycín. Klinický prínos liečby súvisiaci s dyspeptickými symptómami však preukázaný nebol. Táto štúdia neposkytla žiadne podporné informácie týkajúce sa detí vo veku do 4 rokov.

## **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 kapsuliach alebo tabletkách. 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 do 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. Omeprazol sa z 97 % viaže na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia

Omeprazol sa úplne metabolizuje prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450 (CYP). Prevažná časť jeho metabolizmu je závislá od polyformného enzýmu CYP 2C19, 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 typu liečivo-liečivo s inými substrátmi pre CYP2C19. Avšak vzhľadom k nízkej afinite voči CYP3A4, omeprazol nemá potenciál inhibovať metabolizmus iných substrátov pre CYP3A4. Okrem toho, omeprazol nemá inhibičný účinok na hlavné CYP enzýmy.

Približne 3 % kaukazskej populácie a 15-20 % ázijskej populácie nemá funkčný enzým CYP2C19 a sú označovaní ako slabí metabolizéri. U týchto jedincov je metabolizmus omeprazolu pravdepodobne katalyzovaný prevažne CYP3A4. Po opakovanom podávaní omeprazolu v dávke 20 mg raz 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 vplyv na dávkovanie omeprazolu.

#### Eliminácia

Plazmatický eliminačný polčas omeprazolu je zvyčajne kratší ako jedna hodina po jednorazovom ako aj po opakovanom podaní perorálnej dávky jedenkrát denne. Omeprazol je úplne eliminovaný z plazmy medzi dávkami bez tendencie ku kumulácii pri podaní raz denne. Takmer 80 % perorálne podanej dávky omeprazolu sa vylúči vo forme metabolitov močom, zvyšok stolicou, primárne pochádzajúci zo žlčovej sekrécie.

Po opakovanom podaní sa hodnota AUC omeprazolu zvyšuje. Toto zvýšenie je závislé od dávky a výsledkom je nelineárna závislosť AUC na dávke po opakovanom podaní. Táto časová a dávková závislosť je dôsledkom poklesu metabolizmu prvého prechodu 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.

#### Špeciálne skupiny pacientov

##### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

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

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

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

##### *Starší pacienti*

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

##### *Pediatrickí pacienti*

Počas liečby odporúčanými dávkami 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 celoživotných štúdiách na potkanoch liečených omeprazolom, 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 H<sub>2</sub>-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 kapsuly:*

zrnitý cukor (obsahuje sacharózu a kukuričný škrob)  
laurylsulfát sodný  
hydrogenfosforečnan sodný  
manitol  
hypromelóza 6 cP

makrogol 6000  
mastenec  
polysorbát 80  
oxid titaničitý (E 171)  
kopolymér metakrylovej kyseliny a ethylakrylátu (1:1)

*Obal kapsuly:*

želatína  
chinolínová žltá (E 104)  
oxid titaničitý (E 171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky  
Fľaštička HDPE: Použite do 3 mesiacov po otvorení.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.  
OPA/Al/PVC-Al blister: Uchovávajte v pôvodnom obale.  
Fľaštička HDPE: Uchovávajte fľaštičku tesne uzavretú.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Al/PVC-Al blister:  
7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 kapsúl; nemocničné balenie 500 kapsúl

Fľaštička HDPE so silikagélom proti vlhkosti vloženým do polypropylénového uzáveru:  
5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90 a 100 kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.  
náměstí Republiky 1078/1  
110 00 Praha 1 – Nové Město  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

09/0249/14-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. augusta 2014

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023