

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omeprazol Noridem 40 mg prášek pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg omeprazolu (ve formě 42,6 mg sodné soli omeprazolu). Po rekonstituci 1 ml obsahuje 0,4 mg omeprazolu (ve formě 0,426 mg sodné soli omeprazolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.  
Bílý až téměř bílý prášek.

Interval pH po rozpuštění a naředění v 0,9% roztoku chloridu sodného asi 9,3–10,3. Interval pH po rozpuštění a naředění v 5% roztoku glukózy je 8,9–9,5.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Omeprazol Noridem pro intravenózní použití je indikován u dospělých jako alternativa k perorální léčbě v následujících indikacích:

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

- Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *Alternativa k perorální léčbě*

U pacientů, u kterých není vhodná perorální léčba, se doporučuje podávat přípravek Omeprazol Noridem i.v. 40 mg jednou denně. U pacientů se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem se doporučuje podat úvodní dávku 60 mg i.v. Při potřebě vyššího dávkování je třeba dávku upravit individuálně. Pokud je nutné podávat vyšší dávky než 60 mg denně, má být dávka rozdělena do dvou denních dávek.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater může být denní dávka 10–20 mg dostatečná (viz bod 5.2).

##### *Starší pacienti (> 65 let)*

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

##### *Pediatrická populace*

Zkušenosti s podáváním přípravku Omeprazol Noridem pro intravenózní podání dětem jsou omezené.

### Způsob podání

Přípravek Omeprazol Noridem se podává jako intravenózní infuze po dobu 20–30 minut.

Návod na rekonstituci přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

## 4.3 Kontraindikace

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

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

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné podávání atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy považováno za nevyhnutelné, doporučuje se

provádět pečlivé klinické monitorování (např. virové nálože) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg omeprazolu nemá být překračována.

Omeprazol, stejně jako všechna léčiva inhibující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B<sub>12</sub> (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. Tuto okolnost je třeba mít na paměti u pacientů se sníženými tělesnými zásobami vitamínu B<sub>12</sub> v těle nebo s rizikovými faktory pro jeho sníženou absorpci při dlouhodobé léčbě.

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Když se zahajuje nebo ukončuje léčba omeprazolem, je třeba brát v úvahu možnost interakcí s léčivy metabolizovanými CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidogrelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinický význam této interakce je nejasný. K prevenci tohoto rizika je třeba se souběžnému podávání omeprazolu a klopidogrelu vyhnout.

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

Byly hlášeny případy závažné hypomagnezemie u pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezemie se může projevit závažnými příznaky, jako jsou únava, tetanie, delirium, křeče, závrať a ventrikulární arytmie, ale počáteční příznaky mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

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

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

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko zlomenin o 10–40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být léčeni v souladu s aktuálními klinickými doporučenými postupy a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

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

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit ukončení léčby přípravkem Omeprazol Noridem. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i při použití jiných inhibitorů protonové pumpy.

### *Interference s laboratorními testy*

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

### *Porucha renální funkce*

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

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

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

### *Sodík*

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Vliv omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

#### Léčivé látky s absorpcí závislou na pH

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

#### *Nelfinavir, atazanavir*

Plazmatické koncentrace nelfinaviru a atazanaviru se snižují při souběžném podávání omeprazolu. Souběžné podávání omeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz bod 4.3). Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrnou expozici nelfinaviru o asi 40 % a průměrná expozice farmakologicky aktivnímu metabolitu M8 byla snížena o asi 75–90 %. Interakce může zahrnovat i inhibici CYP2C19.

Souběžné podávání omeprazolu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4). Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k 75% snížení expozice atazanaviru. Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci vlivu omeprazolu na expozici atazanaviru. Současné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo ke snížení expozice atazanaviru o asi 30 % ve srovnání s podáním atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně.

#### *Digoxin*

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

### *Klopidogrel*

Výsledky ze studií na zdravých dobrovolnících ukázaly farmakokinetickou/farmakodynamickou interakci mezi klopidogrelem (300 mg zahajovací dávka/75 mg denně jako udržovací dávka) a omeprazolem (80 mg denně perorálně), což mělo za následek sníženou expozici aktivního metabolitu klopidogrelu v průměru o 46 % a sníženou maximální inhibici agregace krevních destiček (indukovanou ADP) v průměru o 16 %.

Z observačních a klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje klinicky závažných kardiovaskulárních příhod ve vztahu k těmto farmakokinetickým/farmakodynamickým interakcím. Současnému užívání omeprazolu a klopidogrelu je proto třeba se z preventivních důvodů vyhnout (viz bod 4.4).

### *Jiné léčivé látky*

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

### Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibitorem CYP2C19, hlavního enzymu v metabolismu omeprazolu. Metabolismus současně podávaných léčivých látek metabolizovaných CYP2C19 může být tedy snížen a systémová expozice těmto látkám zvýšena. Příklady takových látek jsou R-warfarin a jiní antagonisté vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoin.

### *Cilostazol*

Omeprazol v dávce 40 mg podávaný zdravým dobrovolníkům ve zkřížené studii zvyšoval hodnotu  $C_{max}$  a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 % a hodnoty jednoho z aktivních metabolitů o 29 %, resp. 69 %.

### *Fenytoin*

Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu v průběhu prvních dvou týdnů po zahájení léčby omeprazolem a tehdy, pokud je upravována dávka fenytoinu. Monitorování a úprava dávky jsou nutné po ukončení léčby omeprazolem.

### Neznámý mechanismus

#### *Sachinavir*

Souběžné podávání omeprazolu a sachinaviru/ritonaviru vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací sachinaviru o asi 70 % spojené s dobrou tolerancí HIV pozitivními pacienty.

#### *Takrolimus*

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

#### *Methotrexát*

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

## Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

### Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Vzhledem k tomu, že omeprazol je metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, léčivé látky známé jako inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 (např. klarithromycin a vorikonazol) mohou zvyšovat sérové koncentrace omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu. Souběžná léčba vorikonazolem vedla k více než dvojnásobnému zvýšení expozice omeprazolu. Vzhledem k tomu, že vysoké dávky omeprazolu byly dobře tolerovány, není obecně nutné upravovat dávku omeprazolu. O úpravě dávky je však třeba uvažovat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a tehdy, pokud je indikována dlouhodobá léčba.

### Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

### Kojení

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

### Fertilita

Studie na zvířatech s racemickou směsí omeprazolu nenaznačují účinky na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Omeprazol Noridem pravděpodobně neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se objevit nežádoucí účinky jako závrať a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány nebo na ně vzniklo podezření v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v období po uvedení na trh. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC).

Četnosti jsou definovány podle následující konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

SOC/četnost	Nežádoucí účinek
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné	leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné	agranulocytóza, pancytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné	hypersenzitivní reakce, tj. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Vzácné	hyponatremie
Není známo	hypomagnezemie; závažná hypomagnezemie může mít za následek hypokalcemii. Hypomagnezemie může také být spojena s hypokalemií
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté	nespavost
Vzácné	agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné	agresivita, halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	bolest hlavy
Méně časté	závrať, parestezie, somnolence
Vzácné	poruchy chuti
<b>Poruchy oka</b>	
Vzácné	rozmazané vidění
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté	vertigo
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Vzácné	bronchospasmus
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
Vzácné	sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza
Není známo	mikroskopická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	

Méně časté	zvýšené hodnoty jaterních enzymů
Vzácné	hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné	selhání jater, encefalopatie u pacientů s preexistující poruchou jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Méně časté	dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka
Vzácné	Alopecie, fotosenzitivita, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Velmi vzácné	erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo	subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Méně časté	zlomeniny celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)
Vzácné	artralgie, myalgie
Velmi vzácné	svalová slabost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Vzácné	tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Velmi vzácné	gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté	malátnost, periferní edémy
Vzácné	zvýšené pocení

Ireverzibilní poškození zraku bylo hlášeno v ojedinělých případech kriticky nemocných pacientů, kterým byla podávána intravenózní injekce omeprazolu, zvláště ve vysokých dávkách, kauzální vztah však nebyl prokázán.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

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

#### **4.9 Předávkování**

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



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

V průběhu klinického hodnocení byly podávány intravenózní dávky až 270 mg za den a až 650 mg v průběhu tří dnů bez nežádoucích účinků závislých na dávce.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity, inhibitory protonové pumpy.

ATC kód: A02BC01

#### Mechanismus účinku

Omeprazol, racemická směs dvou enantiomerů, snižuje vysoce selektivním mechanismem sekreci žaludeční kyseliny. Omeprazol je specifickým inhibitorem protonové pumpy v parietální buňce. Účinkuje rychle a reverzibilní kontroly žaludeční kyselé sekrece lze dosáhnout při podávání jednou denně.

Omeprazol je slabou bazí a je koncentrován a konvertován na aktivní formu ve vysoce kyselém prostředí intracelulárních kanálků parietální buňky. Zde inhibuje enzym  $H^+/K^+$ -ATPázu (protonovou pumpu). Tento účinek na konečný stupeň tvorby žaludeční kyseliny je závislý na dávce a umožňuje vysoce účinnou inhibici jak bazální, tak stimulované sekrece žaludeční kyseliny bez ohledu na vyvolávající podnět.

#### Farmakodynamické účinky

Všechny farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na kyselou žaludeční sekreci.

#### *Účinek na kyselou žaludeční sekreci*

Intravenózní podání omeprazolu vyvolává u člověka inhibici sekrece žaludeční kyseliny závislou na dávce. Aby bylo ihned dosaženo podobného efektu jako po opakovaném podání perorální dávky 20 mg omeprazolu, doporučuje se podat úvodní dávku 40 mg omeprazolu intravenózně. To se projeví okamžitým snížením žaludeční acidity a průměrným snížením 24hodinové žaludeční acidity o přibližně 90 % po podání intravenózní injekce i intravenózní infuze.

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

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfyaxe.

#### *Účinek na *H. pylori**

Výskyt infekce *H. pylori* je spojen s vředovou chorobou gastroduodena, včetně duodenálních a žaludečních vředů. *H. pylori* je hlavní příčinou rozvoje gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou nejdůležitějším faktorem v rozvoji vředové choroby gastroduodena. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je asociována se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu žaludku.

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

#### *Další účinky spojené s inhibicí kyselé žaludeční sekrece*

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

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

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena na dobu 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribuce

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

### Biotransformace

Omeprazol je úplně metabolizován enzymovým systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu je vázána na polymorfně exprimovanou izoformu CYP2C19 zodpovědnou za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě. Zbývající část je vázána na jinou specifickou izoformu, CYP3A4, zodpovědnou za tvorbu omeprazol sulfonu. Následkem vysoké afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál pro kompetitivní inhibici a metabolickou interakci typu léčivo-léčivo s jinými substráty pro CYP2C19. V důsledku nízké afinity k CYP3A4 však nemá omeprazol potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Navíc omeprazol nemá inhibiční vliv na hlavní izoenzymy CYP.

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

### Eliminace

Celková plazmatická clearance po jednorázovém podání je asi 30–40 l/h. Plazmatický eliminační poločas omeprazolu je obvykle kratší než jedna hodina jak po jednorázovém podání, tak po opakovaném perorálním podání jednou denně. Omeprazol je z plazmy zcela eliminován před podáním další dávky a není zde tendence ke kumulaci při podání jednou denně. Téměř 80 % podané dávky je vyloučeno močí ve formě metabolitů a zbytek stolicí, přičemž hlavní podíl je do stolice vylučován se žlučí.

### Linearita/nelinearita

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

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nedochází ke změně farmakokinetiky omeprazolu, včetně systémové biologické dostupnosti a rychlosti eliminace.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů (75–79 let) je rychlost metabolismu omeprazolu poněkud snížena.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V dlouhodobých studiích u laboratorních potkanů, kterým byl celoživotně podáván omeprazol, byla pozorována hyperplazie ECL buněk a výskyt karcinoidů žaludku. Tyto změny jsou výsledkem navozené dlouhodobé hypergastrinémie v důsledku inhibice kyselá žaludeční sekrece. Podobné nálezy byly učiněny při podávání antagonistů H<sub>2</sub>-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečné resekcii žaludečního fundu. Tyto změny tedy nejsou způsobeny žádným konkrétním léčivem.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dinatrium-edetátu

Hydroxid sodný 1N (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Před otevřením: 2 roky

Rekonstituovaný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě  $25\pm 2$  °C pod umělým osvětlením a po dobu 24 hodin při  $5\pm 3$  °C po rozpuštění v 5 ml roztoku chloridu sodného 0,9 % a následném okamžitě naředění stejným rozpouštědlem na celkový objem 100 ml.

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě  $25\pm 2$  °C pod umělým osvětlením a po dobu 24 hodin při  $5\pm 3$  °C po rozpuštění v 5 ml roztoku glukózy 5% a následném okamžitě naředění stejným rozpouštědlem na celkový objem 100 ml.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po rekonstituci před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Jakýkoli nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční lahvičky však mohou být uchovávány na běžném vnitřním světle mimo krabici po dobu až 24 hodin.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvičky z čirého skla třídy I o objemu > 8 ml, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a zapečetěné hliníkovým uzávěrem.

Velikost balení: 1, 5, 10 nebo 50 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Celý obsah injekční lahvičky se rozpustí přibližně v 5 ml a poté se okamžitě naředí na celkový objem 100 ml infuzního roztoku. Musí být použit infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzní roztok glukózy 50 mg/ml (5%). Stabilita omeprazolu je ovlivněna pH infuzního roztoku, proto se k ředění nemá používat žádné jiné rozpouštědlo nebo množství.

### Příprava

1. Pomocí injekční stříkačky natáhněte 5 ml infuzního roztoku ze 100 ml infuzní lahve nebo vaku.
2. Přidejte tento objem do injekční lahvičky s lyofilizovaným omeprazolem, důkladně promíchejte a ujistěte se, že se všechny omeprazol rozpustil.
3. Natáhněte roztok omeprazolu zpět do injekční stříkačky.
4. Přeneste roztok do infuzního vaku nebo lahve.
5. Opakujte kroky 1-4, abyste se ujistili, že je veškerý omeprazol přenesen z injekční lahvičky do infuzního vaku nebo lahve.

### Alternativní způsob přípravy infuzního roztoku ve flexibilních obalech

1. Použijte oboustrannou přenosovou jehlu a připojte ji k injekční membráně infuzního vaku. Připojte druhý konec jehly z injekční lahvičky s lyofilizovaným omeprazolem.
2. Rozpusťte látku omeprazolu přečerpáváním infuzního roztoku mezi infuzním vakem a injekční lahvičkou tam a zpět.
3. Ujistěte se, že je všechny omeprazol rozpuštěn.

Infuzní roztok je prakticky bez viditelných částic a má se podávat v intravenózní infuzi po dobu 20-30 minut.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou & Makariou,  
Mitsi Building 3, Office 115,  
1065 Nicosia, Kypr

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

09/237/21-C

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

Datum první registrace: 30. 5. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 5. 2023