

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HELICID 40 INF  
40 mg, prášek pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje omeprazolium natricum 42,55 mg odpovídající omeprazolium 40 mg. Po rekonstituci obsahuje omeprazolium natricum 0,426 mg v 1 ml, což odpovídá omeprazolium 0,4 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Popis přípravku: téměř bílý až slabě nažloutlý lyofilizát.  
Interval pH v glukose je asi 8,9-9,5 a v chloridu sodném 0,9% asi 9,3-10,3.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek HELICID 40 INF pro intravenózní použití je indikován v následujících indikacích jako alternativa k perorální léčbě:

#### Dospělí:

- Léčba duodenálních vředů.
- Prevence relapsu duodenálních vředů.
- Léčba žaludečních vředů.
- Prevence relapsu žaludečních vředů.
- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby 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 Zollinger-Ellisonova syndromu.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dospělí

#### *Alternativa k perorální léčbě*

U pacientů, kde není vhodná perorální léčba, se doporučuje podat přípravek HELICID 40 INF i.v. jednou denně. U pacientů se Zollinger-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, doporučuje se dávku rozdělit do dvou denních dávek.

Přípravek HELICID 40 INF se podává jako intravenózní infuze po dobu 20-30 minut.

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

Vzhled po rekonstituci: Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prostý viditelných částic.

### 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 lidí není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Zkušenosti s podáváním přípravku HELICID 40 INF pro intravenózní podání dětem jsou omezené.

## 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 (PPIs), podávat současně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V přítomnosti alarmujících symptomů, jako je např. významná ztráta tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hemateméza nebo meléna, 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 nevyhnutelné, doporučuje se provádět pečlivé klinické monitorování (např. množství virových částic) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg omeprazolu by neměla být překračována.

Omeprazol, stejně jako všechna léčiva inhibující kyselou žaludeční sekreci, může snižovat absorpci vitamínu B12 (cyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. Tuto okolnost je třeba mít na paměti

u pacientů se sníženými zásobami nebo rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B12 při dlouhodobé léčbě.

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Když se zahajuje nebo ukončuje léčba omeprazolem, je třeba brát v úvahu možnost interakcí s léčivými metabolizovanými CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidoogrelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. K prevenci tohoto rizika se nedoporučuje souběžné podávání omeprazolu a klopidoogrelu.

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

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

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

#### *Interference s laboratorními testy*

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem HELICID 40 INF 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.

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella* a *Campylobacter* (viz bod 5.1).

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

#### Subakutní kožní lupus erythematosus (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 by měl neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař by měl zvážit vysazení přípravku Helicid 40 INF. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i při použití jiných inhibitorů protonové pumpy.

### **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 by mělo 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 účinného 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*

Absorbce posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významně snížena, a tedy klinická účinnost může být ovlivněna. V případě posakonazolu a erlotinibu by mělo být souběžné podávání vyloučeno.

### 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<sub>max</sub> a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 % a hodnoty jednoho z aktivních metabolitů o 29 %, resp. 69 %.

### *Fenytoin*

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

## Neznámý mechanismus

### *Saquinavir*

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

### *Takrolimus*

Souběžné podávání omeprazolu vedlo ke zvýšení sérových koncentrací takrolimu. Na místě je zesílené monitorování koncentrací takrolimu a renálních funkcí (clearance kreatininu), pokud je 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. clarithromycin a vorikonazol) mohou zvyšovat sérové koncentrace omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu. Souběžná léčba vorikonazolem vedla ke zdvojnásobení 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 závažným poškozením funkce jater, a pokud je indikována dlouhodobá léčba.

### Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

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

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

### Těhotenství

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

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

Přípravek HELICID 40 INF pravděpodobně neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se objevit nežádoucí účinky jako závratě a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti by neměli 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, nevolnost/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní).

##### Přehled nežádoucích účinků ve formě tabulky

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v poregistračním období. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četností a třídy orgánových systémů (SOC).

Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

SOC/frekvence	Nežádoucí účinek
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Vzácné:	Leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, pancytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Vzácné:	Hypersenzitivní reakce, tj. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Vzácné:	Hyponatremie
Není známo:	Hypomagnesemie; závažná hypomagnesemie může mít za následek hypokalcemii. Hypomagnesemie může také být spojena s hypokalemii.
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Méně časté:	Nespavost
Vzácné:	Agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné:	Agrese, halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závratě, parestezie, ospalost
Vzácné:	Poruchy chuti
<b>Poruchy oka</b>	
Vzácné:	Neostré 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, nevolnost/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
Vzácné:	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza,

	mikroskopická kolitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s již existující poruchou jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté:	Dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita
Velmi vzácné:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo:	Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Méně časté:	Fraktury proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů.
Vzácné:	Bolest kloubů, bolest svalů
Velmi vzácné:	Svalová slabost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Vzácné:	Intersticiální nefritida
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Velmi vzácné:	Gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Méně časté:	Nevolnost, 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 vlivu předávkování omeprazolem u lidí. V literatuře je popsána aplikace dávek až 560 mg a výjimečně byly hlášeny případy, kdy jednotlivá perorální dávka dosáhla až 2 400 mg omeprazolu (tj. 120krát vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byla hlášena nauzea, zvracení, závratě, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojediněle byla popisována apatie, deprese a zmatenost.

Příznaky předávkování 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

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

ATC kód: A02BC01

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### 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 žaludeční sekreci.

#### *Účinek na kyselou žaludeční sekreci*

Intravenózní podání omeprazolu vyvolává u lidí na dávce závislou inhibici sekrece žaludeční kyseliny. 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 asi 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 nikoliv na aktuální plazmatické koncentraci v daném čase.

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfylaxe.

#### *Účinek na *H. pylori**

Výskyt infekce *H. pylori* je vázán na vředovou chorobu gastroduodena, včetně duodenálních a žaludečních vředů. *H. pylori* je hlavní příčinou vývoje gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou nejdůležitějším faktorem ve vývoji vředové choroby gastroduodena. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je asociována se zvýšeným rizikem vývoje karcinomu žaludku.

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

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

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



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

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

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí. Zvýšený počet ECL buněk pozorovaný u některých pacientů (dětí i dospělých), v průběhu dlouhodobé léčby omeprazolem, možná souvisí se zvýšením hladiny sérového gastrinu. Tyto nálezy jsou považovány za klinicky bezvýznamné.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

Asi 3 % kavkazské 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 10krát vyšší než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné maximální plazmatické koncentrace byly také vyšší, 3 až 5krát. 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 CYP2C19 omeprazolem a/nebo metabolitem omeprazolu (tj. sulfonem). Nebylo prokázáno, že by kterýkoliv z metabolitů měl vliv na kyselou žaludeční sekreci.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Porucha funkce jater*

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

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Starší pacienti*

U starších lidí (75-79 let) je rychlost metabolismu omeprazolu poněkud snížena.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam všech pomocných látek (kvalitativně)**

Dihydrát dinatrium-edetátu, hydroxid sodný (k úpravě pH).

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nelze mísit s jinými léčivými přípravky, kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční lahvičky mimo vnější obal (krabička) je nutné chránit před světlem a při normálním vnitřním osvětlení místnosti je lze skladovat maximálně 24 hodin. Připravený infuzní roztok musí být spotřebován do 12, resp. 6 hodin od přípravy, pokud bylo k přípravě infuzního roztoku použito fyziologického roztoku, resp. 5% roztoku glukosy pro infuze.

Z hlediska mikrobiální čistoty infuzního roztoku je nutné roztok spotřebovat okamžitě, pokud nebyla příprava infuzního roztoku realizována za aseptických podmínek.

Získané infuzní roztoky nevyžadují žádnou zvláštní péči v podmínkách normálního osvětlení místností.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ I), bromobutylová zátka, stříbromodrý pertl (Al uzávěr, modrý PP kryt), příbalová informace v jazyce českém, krabička.  
Velikost balení: 1x40 mg sterilní substance pro infuze.

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

Celý obsah jedné lahvičky je nutné rozpustit v asi 5 ml a ihned poté naředit do 100 ml. Musí se použít roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na infuze nebo roztok glukosy 50 mg/ml (5%) na infuze. Stabilita omeprazolu je ovlivňována aktuální aciditou roztoku na infuze, a proto se k ředění nesmí používat jiná rozpouštědla nebo jiná množství rozpouštědel.

Vzhled po rozpuštění: Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prostý viditelných částic.

### Příprava:

1. Z infuzní láhve nebo vaku se do injekční stříkačky natáhne 5 ml infuzního roztoku.
2. Roztok z injekční stříkačky se přidá k lyofilizovanému omeprazolu. Lahvička se protřepá tak, aby se všechen omeprazol rozpustil.
3. Vzniklý roztok se nasaje zpět do injekční stříkačky.
4. Roztok se injekční stříkačkou převede zpět do infuzního vaku nebo láhve.
5. Postup v bodech 1-4 se opakuje tak, aby se omeprazol zcela převedl z injekční lahvičky do infuzního vaku nebo láhve.

### Alternativní způsob přípravy infuzního roztoku ve flexibilních obalech

1. Použije se oboustranná přenosová jehla. Jeden konec se upevní do místa portu infuzního vaku, opačný konec do injekční lahvičky s lyofilizovaným omeprazolem.
2. Omeprazol se rozpustí opakovaným přepouštěním infuzního roztoku do injekční lahvičky a zpět do infuzního vaku.

Ujistěte se, že všechen omeprazol je rozpuštěn. Infuzní roztok je třeba podat jako intravenózní infuzi po dobu 20-30 minut. Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

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

Zentiva, k. s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy, Česká republika

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

09/413/01-C

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

19.12.2001/29.1.2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**27. 4. 2017**