

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Omeprazole Genoptim, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 42,6 mg omeprazolu sodowego, co odpowiada 40 mg omeprazolu. Po sporządzeniu roztworu 1 ml zawiera 0,426 mg omeprazolu sodowego, co odpowiada 0,4 mg omeprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały do białawego porowaty „krążek” lub proszek.

Zakres pH wynosi 8,9-9,5 przy rozpuszczeniu w roztworze glukozy oraz 9,3-10,3 po rozpuszczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Omeprazole Genoptim do podawania dożylnego jest wskazany jako alternatywa dla terapii doustnej w przypadku następujących wskazań klinicznych:

Zastosowanie u pacjentów dorosłych

- leczenie owrzodzenia dwunastnicy,
- zapobieganie nawrotom owrzodzenia dwunastnicy,
- leczenie owrzodzenia żołądka,
- zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka,
- w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami terapia eradykacyjna *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w chorobie wrzodowej,
- leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych),
- zapobieganie powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia,
- leczenie refluksowego zapalenia przełyku,
- długoterminowe prowadzenie pacjentów po uzyskaniu wygojenia refluksowego zapalenia przełyku,
- leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku,
- leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Alternatywa dla leczenia doustnego

U pacjentów, u których stosowanie doustnych produktów leczniczych jest niewskazane, zalecane jest podawanie produktu Omeprazole Genoptim, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji raz na dobę.

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona zalecana dawka początkowa produktu Omeprazole Genoptim podawanego dożylnie wynosi 60 mg na dobę. Może wystąpić konieczność podawania większych dawek leku i w takich przypadkach dawkę należy dostosować do indywidualnych potrzeb danego pacjenta. Jeżeli dawka dobową jest większa niż 60 mg, dawka całkowita powinna zostać podzielona i lek powinien być podawany dwa razy na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wystarczające może być stosowanie dawki dobowej wynoszącej 10-20 mg (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Omeprazole Genoptim do podawania dożylnego u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania

Omeprazole Genoptim należy podawać we wlewie dożylnym przez 20-30 minut.

Instrukcje dotyczące sposobu przygotowania roztworu leku przed podaniem zamieszczone zostały w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Omeprazolu, podobnie jak innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku występowania jakichkolwiek niepokojących objawów (np. istotnego niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, utrudnienia połykania, wymiotów krwawych lub smolistego stolca), a także w przypadku podejrzenia lub istniejącego owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych, ponieważ leczenie lekiem Omeprazole Genoptim może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru oraz inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5). W przypadku gdy jednoczesne stosowanie atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej jest uznane za nieuniknione zaleca się dokładną kontrolę kliniczną (np. ocenę poziomu wirerii) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z dawką rytonawiru 100 mg; nie należy stosować dawki omeprazolu większej niż 20 mg.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące żołądkowe wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) ze względu na hipo- lub achlorhydrię. Należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi lub z czynnikami ryzyka sprzyjającymi zmniejszeniu wchłaniania witaminy B₁₂ podczas długotrwałego leczenia.

Omeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Interakcję obserwuje się pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt

4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało określone w sposób pewny. Na wszelki wypadek jednak nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz kłopidogrelu.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (PPI), w tym omeprazolem, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok, zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemii. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmia komorowa, ale mogą one rozwijać się powoli i zostać przeoczone. U większości pacjentów z hipomagnezemią objawy zmniejszają się po zastosowaniu leków uzupełniających magnez i przerwaniu stosowania PPI.

U pacjentów, u których przewidywana jest długotrwała terapia lub którzy stosują PPI jednocześnie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi powodować hipomagnezemię (np. z lekami moczopędnymi), lekarz powinien rozważyć kontrolę stężenia magnezu przed rozpoczęciem stosowania PPI oraz okresowo podczas leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli są stosowane w dużych dawkach i przez długi okres (>1 roku), mogą w stopniu umiarkowanym zwiększać ryzyko złamań kości stawu biodrowego, nadgarstka i kręgosłupa, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub u których występują inne rozpoznane czynniki ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10-40%. Częściowo za zwiększenie tego ryzyka mogą być odpowiedzialne inne czynniki. Pacjentom z ryzykiem rozwoju osteoporozy należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi oraz zalecić przyjmowanie witaminy D i wapnia w odpowiednich dawkach.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z bardzo rzadkim występowaniem SCLE. Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza na powierzchni skóry narażonej na działanie promieniowania słonecznego i towarzyszy im ból stawów należy zasięgnąć porady medycznej, lekarz może rozważyć przerwanie stosowania Omeprazole Genoptim. Wystąpienie SCLE po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE w przypadku stosowania także innych inhibitorów pompy protonowej w przyszłości.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów przyjmujących omeprazol zaobserwowano ostre zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek (TIN, ang. tubulointerstitial nephritis), mogące wystąpić w dowolnym momencie w trakcie terapii omeprazolem (patrz punkt 4.8). Ostre zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek może prowadzić do niewydolności nerek.

Jeśli u pacjenta podejrzewa się TIN, należy przerwać stosowanie omeprazolu i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie lekiem Omeprazole Genoptim na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Podobnie jak w przypadku wszystkich długotrwałych terapii, szczególnie stosowanych przez okres dłuższy niż 1 rok, pacjenci powinni pozostawać pod stałą opieką lekarza.

1 ampulka Omeprazolu Genoptim (10 ml) zawiera 0,13 mmol Na⁺

Produkt może być rozcieńczany 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy, Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika, powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej

zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

Zmniejszona kwasność wewnątrzżołądkowa podczas leczenia omeprazolem może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie jest zależne od pH treści żołądkowej.

Nelfinawir, atazanawir

W przypadku stosowania równocześnie z omeprazolem stężenie nelfinawiru i atazanawiru w osoczu jest zmniejszone.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Wykazano, że jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) powodowało zmniejszenie średniej ekspozycji na nelfinawir o około 40% oraz zmniejszenie średniej ekspozycji na farmakologicznie czynny metabolit M8 o około 75-90%. Interakcja ta może również obejmować hamowanie CYP2C19.

Równoległe podawanie omeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 300 mg i (lub) rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg jeden raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 400 mg i (lub) rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu ze stosowaniem atazanawiru 300 mg i (lub) rytonawiru 100 mg jeden raz na dobę.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10%. Objawy toksyczności digoksyny były obserwowane rzadko. Jednakże należy zachować ostrożność podczas stosowania omeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy kontrolować działanie terapeutyczne digoksyny.

Klopidogrel

W badaniu klinicznym ze skrzyżowanym schematem leczenia (ang. *crossover study*) klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę) był podawany zarówno osobno, jak i równocześnie z omeprazolem (dawka 80 mg podawana w tym samym czasie co klopidogrel) przez 5 dni. Ekspozycja na aktywny metabolit klopidogrelu była zmniejszona o 46% (w dniu 1.) oraz o 42% (w dniu 5.), gdy klopidogrel oraz omeprazol były podawane łącznie. Przy jednoczesnym podawaniu obu leków średnie hamowanie agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) było zmniejszone o 47% (po 24 godzinach) oraz o 30% (w dniu 5.). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu o różnych porach nie zapobiegało ich interakcji, co prawdopodobnie wynika z hamującego oddziaływania omeprazolu na aktywność izoenzymu CYP2C19. Z badań obserwacyjnych oraz badań klinicznych uzyskano niespójne dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD w zakresie poważnych incydentów krążeniowych.

Inne substancje czynne

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itrakonazolu jest istotnie zmniejszone i z tego względu ich skuteczność kliniczna także może być mniejsza. Należy unikać jednoczesnego

stosowania pozakonazolu i erlotynibu z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego omeprazol. Z tego względu metabolizm stosowanych jednocześnie substancji czynnych również metabolizowanych przez CYP2C19 może być zmniejszony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te leki może być zwiększona. Do substancji takich należą między innymi: R-warfaryna oraz inne preparaty antagonistów witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol

Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w dawkach 40 mg w badaniu z dawkowaniem w schemacie skrzyżowanym (ang. *crossover*) zwiększał C_{max} oraz AUC cylostazolu odpowiednio o 18% oraz o 26%, a jednego z jego głównych metabolitów odpowiednio o 29% oraz 69%.

Fenytoina

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia omeprazolem. W przypadku dostosowywania dawki fenytoiny kontrola i dalsze dostosowanie dawki powinny zostać przeprowadzone na zakończenie leczenia omeprazolem.

Mechanizm nieznan

Sakwinawir

Jednoczesne podawanie omeprazolu z sakwinawirem/rytonawirem powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru w osoczu o około 70% i było dobrze tolerowane przez pacjentów zakażonych HIV.

Takrolimus

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jego równoczesnego stosowania z omeprazolem. Zaleca się wzmożone monitorowanie stężeń takrolimusu, a także czynności nerek (klirensu kreatyniny), a dawkowanie takrolimusu powinno być dostosowywane zależnie od potrzeb.

Metotreksat

W przypadku stosowania łącznie z inhibitorami pompy protonowej, u niektórych pacjentów opisywano zwiększenie stężenia metotreksatu. Podczas stosowania dużych dawek metotreksatu, należy rozważyć czasowe odstawienie omeprazolu.

Oddziaływanie innych substancji czynnych na farmakokinetkę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 oraz(lub) CYP3A4

Ze względu na to, że omeprazol jest metabolizowany przez enzymy CYP2C19 oraz CYP3A4, substancje czynne znane z hamującego wpływu na CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna oraz worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zmniejszenie tempa jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie worykonazolem powodowało ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Jako że wysokie dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, dostosowywanie dawkowania omeprazolu zasadniczo nie jest konieczne. Jednak dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz gdy wskazane jest stosowanie długotrwałego leczenia.

Induktory CYP2C19 oraz(lub) CYP3A4

Substancje czynne o znanym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4, lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak ryfampicyna oraz dziurawiec) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) wykazują brak niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu/norowodka. Omeprazol może być stosowany podczas ciąży.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka ludzkiego, lecz nie ma zagrożenia niekorzystnego oddziaływania na dziecko podczas stosowania leku w dawkach terapeutycznych.

Płodność

Badania na zwierzętach z mieszaniną racemiczną omeprazolu, podaną doustnie nie wykazują wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Omeprazole Genoptim nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe jest wystąpienie niepożądanych reakcji na lek takich jak zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych omeprazolu (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie oraz nudności/wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały odnotowane lub były podejrzewane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki. Wyszczególnione niżej reakcje niepożądane podzielono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość występowania nie mogła zostać ustalona w oparciu o dostępne dane).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Leukopenia, trombocytopenia (małopłytkowość)
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje z nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna (wstrząs)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko	Hiponatremia
Częstość nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); występowanie ciężkiej hipomagnezemii może być powiązane z hipokalcemią. Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenność
Rzadko	Pobudzenie, dezorientacja, depresja
Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy

Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności/wymioty
Rzadko	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
Nieznana	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez niej
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko	Wypadanie włosów (łysienie), nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN)
Nieznana	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Złamania kości stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa
Rzadko	Bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe (mogące postępować do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne oraz zmiany w miejscu podania	
Niezbyt często	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Rzadko	Zwiększona potliwość

W odosobnionych przypadkach u pacjentów w stanie krytycznym otrzymujących omeprazol w postaci infuzji dożylnych, szczególnie w wysokich dawkach, zgłaszano występowanie nieodwracalnego upośledzenia widzenia, lecz nie stwierdzono istnienia związku przyczynowo-skutkowego między tymi zaburzeniami a stosowaniem leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat wpływu przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia dotyczyły przypadków zastosowania pojedynczej dawki doustnej do 2400 mg omeprazolu (dawki 120-krotnie większej niż zalecana dawka kliniczna). Zaobserwowane objawy przedawkowania omeprazolu to: nudności, wymioty, zawroty głowy, ból brzucha, biegunka i bóle głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję i splątanie.

Wszystkie objawy opisywane po przedawkowaniu omeprazolu były przemijające i nie obserwowano po ich ustąpieniu poważnych skutków klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyki pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, jest wyłącznie objawowe.

W ramach badań klinicznych podawane były dawki dożylnie omeprazolu wynoszące do 270 mg jednego dnia oraz do 650 mg w okresie trzech dni bez stwierdzania jakichkolwiek zależnych od dawki reakcji niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02B C01

Mechanizm działania

Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy podawaniu jeden raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej – H^+/K^+ -ATP-azy. Ten wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

Działania farmakodynamiczne

Wszystkie obserwowane działania farmakodynamiczne omeprazolu można wytłumaczyć jego wpływem na wydzielanie kwasu solnego.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

U ludzi dożylnie podawanie omeprazolu skutkuje zależnym od dawki hamowaniem wydzielania kwasu solnego w żołądku. W celu natychmiastowego uzyskania podobnego zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej jak po wielokrotnym podawaniu doustnym dawki 20 mg zalecana pierwsza dawka dożylna wynosi 40 mg. W wyniku podania takiej dawki dochodzi do natychmiastowego zmniejszenia kwaśności śródżołądkowej, ze średnim zmniejszeniem w okresie 24 godzin wynoszącym 90% zarówno po wstrzyknięciu dożylnym, jak i po wlewie dożylnym. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest związany z wielkością pola pod krzywą stężenia omeprazolu w osoczu w czasie (AUC); nie ma natomiast związku z faktycznym, chwilowym stężeniem leku w osoczu.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Wpływ na Helicobacter pylori

Zakażenie *Helicobacter pylori* zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej (wrzodu trawiennego), w tym choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka, oraz jest istotnym czynnikiem rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka. *Helicobacter pylori* w połączeniu z kwasem solnym wytwarzanym w żołądku stanowi główny czynnik rozwoju choroby wrzodowej. *H. pylori* jest również ważnym czynnikiem rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, z którym z kolei związane jest zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka.

Terapia eradykacyjna zakażenia *Helicobacter pylori* za pomocą omeprazolu oraz leków przeciwbakteryjnych wykazuje duży odsetek wygojenia zmian chorobowych błony śluzowej żołądka oraz długotrwałą remisję owrzodzeń trawiennych.

Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem opisywano nieco zwiększoną częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mają one charakter łagodny i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny, w tym także w wyniku stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczbę bakterii w żołądku, które występują normalnie w przewodzie pokarmowym. Leczenie lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu w żołądku może prowadzić do nieco większego ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami takimi jak *Salmonella* oraz *Campylobacter*.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej do zakresu referencyjnego.

U niektórych pacjentów (zarówno u dzieci jak i dorosłych) podczas długotrwałego leczenia omeprazolem obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Te obserwacje uważane są za nieistotne klinicznie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w około 97%.

Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, który powoduje powstanie głównego metabolitu występującego w osoczu – hydroksyomeprazolu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego enzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W wyniku dużego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami będącymi substratami dla CYP2C19. Jednak ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4 omeprazol nie hamuje metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto omeprazol nie wykazuje wpływu hamującego na główne enzymy cytochromu P (CYP).

W przybliżeniu u 3% populacji kaukaskiej oraz u 15-20% populacji azjatyckich nie występuje czynny enzym CYP2C19, a osoby takie określane są jako słabo metabolizujące. U tych osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po

wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej omeprazolu wynoszącej 20 mg średnie pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) było od 5 do 10 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynną postacią enzymu CYP2C19 (osób szybko metabolizujących). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były większe (od 3 do 5 razy). Jednak te dane nie mają wpływu na dawkowanie omeprazolu.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 30-40 l/h po podaniu dawki pojedynczej. Okres półtrwania omeprazolu w osoczu wynosi zwykle poniżej jednej godziny zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol podawany raz na dobę jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy kolejnymi dawkami bez tendencji do kumulacji. Prawie 80% podanej dawki jest wydalone z moczem w postaci metabolitów. Pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

Liniowość/nieliniowość

Pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania powtarzanych dawek. Wzrost ten jest zależny od dawki i skutkuje nieliniową zależnością dawka – AUC po wielokrotnym podaniu. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanych hamowaniem enzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon). Nie stwierdzono jakiegokolwiek oddziaływania któregośkolwiek z metabolitów omeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest upośledzony, co skutkuje zwiększeniem AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do akumulacji przy podawaniu jeden raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność oraz tempo eliminacji, jest niezmienną u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Tempo metabolizmu omeprazolu jest nieco zmniejszone u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku 75-79 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, które były prowadzone przez całe życie badanych zwierząt, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu w żołądku. Podobne obserwacje poczyniono po leczeniu antagonistami receptorów H₂, inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowym wycięciu dna żołądka. Z tego względu zmiany te nie są wynikiem bezpośredniego działania jakiejkolwiek pojedynczej substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ten produkt leczniczy nie powinien być mieszany z innymi produktami leczniczymi niż wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Sporządzony roztwór:

Okres trwałości po sporządzeniu roztworu do infuzji w temperaturze 25°C:

- 12 godzin po sporządzeniu roztworu poprzez zmieszanie z roztworem chlorku sodowego 9 mg/ml (0,9%);
- 6 godzin po sporządzeniu roztworu poprzez zmieszanie z roztworem glukozy 50 mg/ml (5%).

Okres trwałości po sporządzeniu roztworu do infuzji w temperaturze 2-8°C:

- 12 godzin po sporządzeniu roztworu poprzez zmieszanie z roztworem chlorku sodowego 9 mg/ml (0,9%);
- 6 godzin po sporządzeniu roztworu poprzez zmieszanie z roztworem glukozy 50 mg/ml (5%).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast po sporządzeniu. Jeśli produkt nie został zużyty natychmiast odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania sporządzonego roztworu produktu leczniczego zostały opisane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml wykonana z bezbarwnego szkła (typ I), zamknięta korkiem wykonanym z gumy chlorobutyłowej i aluminiowego uszczelnienia.

Wielkość opakowania: 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Cała zawartość każdej fiolek powinna zostać rozpuszczona w około 5 ml roztworu do infuzji, a następnie natychmiast rozcieńczona do 100 ml. Do sporządzania roztworu należy używać roztworu chlorku sodowego 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji. Na trwałość omeprazolu ma wpływ pH roztworu do infuzji i z tego powodu do rozpuszczania i rozcieńczania produktu nie wolno stosować żadnych innych rozpuszczalników ani innych objętości niż podane.

Przygotowanie roztworu

1. Przy użyciu strzykawki pobrać 5 ml roztworu do infuzji z butelki lub worka do infuzji o pojemności 100 ml.
2. Wprowadzić tę objętość roztworu do fiolek zawierającej liofilizowany omeprazol i wymieszać dokładnie aż do całkowitego rozpuszczenia omeprazolu.
3. Pobrać roztwór omeprazolu do strzykawki.
4. Przenieść roztwór omeprazolu do butelki lub worka z roztworem do infuzji.
5. Powtórzyć kroki 1-4 dla upewnienia się, że cała ilość omeprazolu została przeniesiona z fiolek

do butelki lub worka z roztworem do infuzji.

Alternatywne przygotowanie roztworu do infuzji w pojemnikach elastycznych

1. Posłużyć się obustronną igłą transferową i połączyć ją z membraną do wstrzykiwań w worku z roztworem do infuzji. Połączyć drugi koniec igły z fiolką zawierającą liofilizowany omeprazol.
2. Rozpuścić omeprazol poprzez pompowanie roztworu do infuzji w jedną i w drugą stronę między workiem z roztworem do infuzji a fiolką.
3. Upewnić się, że cała ilość omeprazolu uległa rozpuszczeniu.

Roztwór do infuzji musi zostać podany drogą wlewu dożylnego trwającego 20-30 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26053

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO