

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku do sporządzania roztworu do infuzji zawiera omeprazol sodowy w ilości odpowiadającej 40 mg omeprazolu.

Po sporządzeniu roztworu (patrz punkt 6.6) 1 mL zawiera 0,4 mg omeprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest w kolorze białym lub prawie białym.

Zakres pH sporządzonego roztworu to około 9-10,5.

Osmolarność roztworu sporządzonego z użyciem 100 mL 5 % roztworu glukozy wynosi około 0,297 Osmol/kg.

Osmolarność roztworu sporządzonego z użyciem 100 mL 0,9 % soli fizjologicznej wynosi około 0,282 Osmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Omeprazole Sandoz do stosowania dożylnego jest wskazany jako leczenie alternatywne dla terapii doustnej w następujących wskazaniach:

Dorośli:

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy.
- Zapobieganie nawrotowi choroby wrzodowej dwunastnicy.
- Leczenie choroby wrzodowej żołądka.
- Zapobieganie nawrotowi choroby wrzodowej żołądka.
- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w chorobie wrzodowej.
- Leczenie wrzodów żołądka i dwunastnicy spowodowanych stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia.
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Długotrwałe leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.
- Leczenie objawowej choroby refluksowej żołądka i 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 nieodpowiednie, zalecane jest podawanie produktu leczniczego Omeprazole Sandoz w infuzji dożylniej w dawce 40 mg raz na dobę. U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Omeprazole Sandoz podawanego dożylnie wynosi 60 mg na dobę. Może wystąpić konieczność podawania większych dawek leku i w takich przypadkach dawkę należy dostosować indywidualnie. W przypadku dawek większych niż 60 mg na dobę, dawkę należy podzielić i podawać lek dwa razy na dobę.

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 i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Omeprazole Sandoz należy podawać w infuzji dożylniej przez 20-30 minut. Po rekonstytucji roztwór jest bezbarwny, klarowny, praktycznie bez widocznych cząstek.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na omeprazol, pochodne benzoimidazolu 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. znacznej, niezamierzonej utraty masy ciała, nawracających wymiotów, zaburzeń połykania, krwistych wymiotów lub smolistych stolców) i podejrzenia lub stwierdzenia choroby wrzodowej żołądka, należy wykluczyć możliwość nowotworowego charakteru choroby, gdyż leczenie może złagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Jednoczesne stosowanie atazanawiru i inhibitorów pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli skojarzone leczenie uznane jest za konieczne, zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną (np. miana wirusa) oraz zwiększenie dawki atazanawiru z rytonawirem do 400 mg + 100 mg. Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg omeprazolu.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące żołądkowe wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) ze względu na hipo- lub achlorhydrię. Należy wziąć 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. Należy rozważyć możliwość interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi przy udziale tego izoenzymu na początku i na zakończenie leczenia omeprazolem. Obserwowano interakcję między omeprazolem, a kłopidogrelem (patrz punkt 4.5). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest pewne. Ze względów ostrożności odradza się jednoczesne stosowanie omeprazolu i kłopidogrelu.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie także *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (PPI, ang. *proton pump inhibitors*), takimi jak omeprazol przez co najmniej trzy miesiące (w większości przypadków przez rok), notowano ciężką hipomagnezemię. Może ona objawiać się ciężkimi objawami, takimi jak uczucie zmęczenia, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, które mogą rozpocząć się niepostrzeżenie i które można przeoczyć. U większości pacjentów hipomagnezemia wyrównywała się po podaniu magnezu i przerwaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej. 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.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. *acute generalized pustulosis*), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane odpowiednio bardzo rzadko i rzadko w związku z leczeniem omeprazolem.

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 wytycznymi klinicznymi oraz zalecić przyjmowanie witaminy D i wapnia w odpowiednich dawkach.

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.

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, a

lekarz może rozważyć przerwanie stosowania Omeprazole Sandoz. Wystąpienie SCLE po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE w przypadku stosowania także innych inhibitorów pompy protonowej w przeszłości.

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 Sandoz 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.

Jak we wszystkich długotrwałych terapiach, zwłaszcza po przekroczeniu okresu leczenia wynoszącego 1 rok, pacjenci powinni być objęci systematyczną kontrolą.

Ten produkt leczniczy uznaje się za "wolny od sodu". Całkowita ilość sodu (Na⁺) w sporządzonym roztworze jest mniejsza niż 1 mmol (23 mg) na dawkę 40 mg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substancje czynne, których wchłanianie zależy od pH

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego w trakcie leczenia omeprazolem może być przyczyną zwiększenia lub zmniejszenia wchłaniania substancji czynnych zależnego od pH w żołądku.

Nelfinawir, atazanawir

Podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem stężenie nelfinawiru i atazanawiru w osoczu zmniejsza się.

Jednoczesne stosowanie omeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) zmniejszało średnią ekspozycję na jednocześnie podawany nelfinawir o około 40%, a na jego czynny farmakologicznie metabolit M8 o około 75-90%. Ta interakcja może być również związana z hamowaniem aktywności izoenzymu CYP2C19.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i atazanawiru (patrz punkt 4.4).

Podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) jednocześnie z atazanawirem (300 mg)/rytonawirem (100 mg) zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu. Omeprazol (w dawce 20 mg raz na dobę) podawany jednocześnie z atazanawirem (400 mg)/rytonawirem (100 mg) zdrowym ochotnikom zmniejszał ekspozycję na atazanawir o około 30% w porównaniu z podawaniem atazanawiru (300 mg)/rytonawiru (100 mg) 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

Wyniki badań z udziałem zdrowych osób wykazały występowanie farmakokinetyczno-farmakodynamicznej (PK/PD) interakcji między klopidogrelem (w dawce nasycającej 300 mg, a następnie w dawce podtrzymującej 75 mg/dobę) a omeprazolem (w dawce 80 mg na dobę stosowanej doustnie), powodującej zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 46% i zmniejszenie maksymalnego hamowania agregacji płytek krwi (indukowanego przez ADP) średnio o 16%.

W badaniach obserwacyjnych oraz klinicznych odnotowano niespójne dane dotyczące klinicznych

następstw interakcji PK/PD z omeprazolem w odniesieniu do ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ze względów ostrożności odradza się jednoczesne stosowanie omeprazolu i kłopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu i itrakonazolu jest istotnie zmniejszone, dlatego ich skuteczność kliniczna może być zmniejszona. Należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu z pozakonazolem i erlotynibem.

Substancje czynne metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP2C19, głównego izoenzymu biorącego udział w jego metabolizmie. W związku z tym metabolizm jednocześnie stosowanych substancji czynnych, również metabolizowanych przez CYP2C19, może być osłabiony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te substancje zwiększona. Przykładami takich produktów leczniczych są R-warfaryna i inne antagonisty witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol

Omeprazol w dawce 40 mg podawany w ramach badania krzyżowego zdrowym osobom zwiększał wartości C_{max} i AUC dla cylostazolu o odpowiednio 18% i 26%, a dla jednego z jego czynnych metabolitów o 29% i 69%.

Fenytoina

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia omeprazolem. Jeśli zmodyfikowano dawkę fenytoiny, należy kontrolować stężenie leku i ponownie dostosować jego dawkę po zakończeniu leczenia omeprazolem.

Nieznany mechanizm

Sakwinawir

Jednoczesne stosowanie omeprazolu i sakwinawiru z rytonawirem powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru w osoczu o około 70% z zachowaniem dobrej tolerancji leku u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV.

Takrolimus

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy stosowanego jednocześnie z omeprazolem. Podczas skojarzonego stosowania należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu oraz czynności nerek (klirens kreatyniny) i w razie konieczności dostosować dawkę takrolimusu.

Metotreksat

Istnieją doniesienia, że jednoczesne stosowanie metotreksatu i inhibitorów pompy protonowej zwiększa u niektórych pacjentów stężenie metotreksatu. W przypadku stosowania dużej dawki metotreksatu należy rozważyć czasowe odstawienie omeprazolu.

Oddziaływanie innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 oraz CYP3A4, substancje czynne o znanym wpływie hamującym na CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna oraz worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zmniejszenie tempa jego metabolizmu. Ze względu na dobrą tolerancję dużych dawek omeprazolu, modyfikacja jego dawki nie jest na ogół konieczna. Dostosowanie dawki należy jednak rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz wtedy, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Leki indukujące aktywność CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

Substancje czynne o znanym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak ryfampicyna oraz ziele dziurawca) 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 narażenia) wykazują brak niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu lub noworodka. Omeprazol może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka matki, ale jest mało prawdopodobne, aby wpływał na karmione dziecko, jeśli jest stosowany w dawkach terapeutycznych.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem omeprazolu w postaci mieszaniny racemicznej nie wskazują, aby wywierał on wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ produktu leczniczego Omeprazole Sandoz na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn jest mało prawdopodobny.

Możliwe jest wystąpienie niepożądanych reakcji na lek, takich jak zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W razie ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (u 1-10% pacjentów) są bóle głowy, bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) były zgłaszane w związku z leczeniem omeprazolem (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu omeprazolu do obrotu rozpoznano lub podejrzewano następujące działania niepożądane. Nie stwierdzono, aby którekolwiek z nich było związane z dawką. Wymienione niżej działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością i klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC). Częstość określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

SOC/częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia immunologiczne	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna i (lub) wstrząs

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko	Hiponatremia
Częstość nieznana	Hipomagnezemia. Ciężka hipomagnezemia może spowodować hipokalcemię. Hipomagnezemia może również wiązać się z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenność
Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Bóle głowy
Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności i (lub) wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
Rzadko	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, drożdżycza przewodu pokarmowego
Częstość nieznana	Mikroskopowe zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
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	Łysienie, nadwrażliwość na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Częstość nieznana	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Złamanie kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
Rzadko	Ból stawów, ból mięśni
Bardzo rzadko	Oslabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (mogące postępować do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Rzadko	Nasilone pocenie się

W odosobnionych przypadkach u pacjentów w stanie krytycznym otrzymujących omeprazol w postaci iniekcji dożylnych, szczególnie w dużych dawkach, zgłaszano występowanie nieodwracalnego uszkodzenia wzroku, 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/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są 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). Zgłaszano występowanie nudności, wymiotów, zawrotów głowy, bólów brzucha, biegunki i bólów głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję, splątanie.

Objawy opisywane po przedawkowaniu omeprazolu były przemijające i bez poważnych skutków klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyka pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, jest wyłącznie objawowe.

W ramach badań klinicznych podawane były dawki dożylnie omeprazolu 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: Leki stosowane w zaburzeniach związanych z nadkwaśnością, Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02B C01

Mechanizm działania

Omeprazol, będący mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku za pośrednictwem wysoce ukierunkowanego mechanizmu działania. Omeprazol jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku podczas podawania jeden raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą, która 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. 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.

Działanie farmakodynamiczne

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

Wpływ na wydzielanie kwasu w żołądku

U ludzi dożylnie podawanie omeprazolu skutkuje zależnym od dawki hamowaniem wydzielania kwasu w żołądku. W celu uzyskania natychmiastowego zmniejszenia kwaśności wewnątrz żołądka,

podobnego do uzyskanego po powtarzanym podawaniu doustnym dawki 20 mg, zalecana pierwsza dawka dożylna wynosi 40 mg. Prowadzi to do natychmiastowego zmniejszenia kwasowości wewnątrz żołądka i średniego zmniejszenia w okresie 24 godzin wynoszącego 90% zarówno po wstrzyknięciu dożylnym jak i po wlewie dożylnym.

Stopień zahamowania wydzielania kwasu w żołądku jest związany z wielkością pola pod krzywą stężenia omeprazolu w osoczu w czasie (AUC), a nie z rzeczywistym stężeniem w osoczu w danym czasie.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Wpływ na Helicobacter pylori

Zakażenie *Helicobacter pylori* jest związane z chorobą wrzodową (wrzodem trawiennym), w tym z chorobą wrzodową dwunastnicy i żołądka. *H. pylori* jest głównym czynnikiem rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka. *H. pylori* wraz z kwasem solnym wytwarzanym w żołądku są głównymi czynnikami rozwoju choroby wrzodowej. *H. pylori* jest głównym czynnikiem rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, które jest związane ze zwiększonym ryzykiem raka żołądka.

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

Inne działania związane z hamowaniem wydzielania kwasu

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem zwiększa się nieco częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu w żołądku, są łagodne i wydają się być odwracalne.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego niezależnie od przyczyny, w tym w wyniku działania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa w żołądku ilość bakterii, które są fizjologicznie obecne w przewodzie pokarmowym. Stosowanie produktów leczniczych zmniejszających wydzielanie kwasu może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie także *Clostridium difficile*.

Podczas leczenia produktami leczniczymi hamującymi wydzielanie, stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA (chromograniny A) również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrz żołądka. 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, fałszywie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

U niektórych pacjentów (zarówno dzieci, jak i dorosłych) podczas długotrwałego leczenia omeprazolem obserwowano zwiększoną liczbę komórek ECL, prawdopodobnie związaną ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Obserwacji tej nie uznaje się za istotną klinicznie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP). Zasadnicza część jego metabolizmu zależy od polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, odpowiedzialnego za

powstanie głównego metabolitu w osoczu - hydroksyomeprazolu. Pozostała część metabolizmu jest zależna od innego specyficznego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstanie sulfonu omeprazolu. Na skutek silnego powinowactwa omeprazolu do izoenzymu CYP2C19 istnieje możliwość kompetycyjnego hamowania i metabolicznej interakcji lekowej między omeprazolem a innymi substratami izoenzymu CYP2C19. Jednak ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4 omeprazol nie ma zdolności hamowania metabolizmu innych substratów tego izoenzymu. Ponadto omeprazol nie hamuje aktywności głównych enzymów układu CYP.

Około 3% populacji kaukaskiej i 15-20% populacji azjatyckiej nie posiada czynnego enzymu CYP2C19 i są to tzw. osoby słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu katalizowany jest prawdopodobnie przez izoenzym CYP3A4. Po wielokrotnym podaniu omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę średnia wartość AUC u osób słabo metabolizujących była 5 do 10 razy większa niż u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19 (osób intensywnie metabolizujących). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było również większe 3 do 5 razy. Z danych tych nie wynikają żadne konsekwencje związane z dawkowaniem 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 podaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza między kolejnymi dawkami bez tendencji do kumulacji podczas podawania jeden raz na dobę. Prawie 80% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem. Pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

Liniowość lub nieliniowość

Wartość AUC dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania powtarzanych dawek. Zwiększenie to jest zależne 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 na skutek hamowania izoenzymu CYP2C19 przez omeprazol oraz (lub) jego metabolity (np. sulfon). Nie stwierdzono jakiegokolwiek wpływu metabolitów omeprazolu na wydzielanie kwasu w żołądku.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność oraz tempo eliminacji, są niezmienione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, trwających całe życie badanych zwierząt, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii, wtórnej do hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Podobne wyniki uzyskano po leczeniu antagonistami receptorów H₂-, inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowym wycięciu dna żołądka. Zmiany te nie są więc wynikiem bezpośredniego działania jakiegokolwiek substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Disodu edetynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego Omeprazole Sandoz z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
2 lata.

Sporządzony roztwór

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przechowywanego w temperaturze poniżej 25°C przez 12 godzin po rozpuszczeniu w 0,9% roztworze NaCl i przez 6 godzin po rozpuszczeniu w 5% roztworze glukozy, po sporządzeniu roztworu w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

Wykazano również chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C zarówno w 0,9% roztworze NaCl, jak i w 5% roztworze glukozy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być natychmiast użyty.

Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rekonstrukcja odbyła się w kontrolowanych, aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Fiolki przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 10 mL z czerwonym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z polipropylenowym wieczkiem

Wielkości opakowań: 1, 5, 10 lub 20 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, a następnie natychmiast rozcieńczona do 100 mL. Do sporządzania roztworu należy używać roztworu chlorku sodu 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 wlewu z butelki lub worka do infuzji o pojemności 100 mL.
2. Wprowadzić tę objętość do fiolki zawierającej liofilizowany omeprazol, wymieszać dokładnie i upewnić się, że doszło do całkowitego rozpuszczenia omeprazolu.
3. Pobrać roztwór omeprazolu z powrotem do strzykawki.
4. Przenieść roztwór do worka lub butelki z roztworem do infuzji.
5. Powtórzyć kroki 1-4 dla upewnienia się, że cała ilość omeprazolu została przeniesiona z fiolki do worka lub butelki z roztworem do infuzji.

Alternatywne przygotowanie do infuzji w pojemnikach elastycznych

1. Posłużyć się dwustronną 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 w czasie 20-30 minut.

Po sporządzeniu roztwór jest bezbarwny, klarowny, praktycznie bez widocznych cząstek.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27976

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.07.2024 r.