

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg omeprazolu (w postaci 42,6 mg soli sodowej omeprazolu). Po odtworzeniu 1 ml zawiera 0,4 mg omeprazolu (w postaci 0,426 mg soli sodowej omeprazolu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Biały lub prawie biały proszek.

Zakres pH po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu przy użyciu 0,9% roztworu chlorku sodu wynosi 9,3–10,3. Zakres pH po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu przy użyciu 5% roztworu glukozy wynosi 8,9–9,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Omeprazole Noridem do stosowania dożylnego jest wskazany jako produkt leczniczy alternatywny dla terapii doustnej w następujących wskazaniach:

- leczenie wrzodów dwunastnicy;
- zapobieganie nawrotom wrzodów dwunastnicy;
- leczenie wrzodów żołądka;
- zapobieganie nawrotom wrzodów żołądka;
- w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami, eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w chorobie wrzodowej żołądka;
- leczenie wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ;
- zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów obciążonych ryzykiem;
- leczenie refluksowego zapalenia przełyku;
- długotrwałe leczenie pacjentów z zaleczonym refluksowym zapaleniem przełyku;
- leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku;
- leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Alternatywa dla terapii doustnej

U pacjentów, w przypadku których terapia doustnym produktem leczniczym jest nieodpowiednia, zaleca się podawanie leku Omeprazole Noridem we wlewie dożylnym w dawce 40 mg raz na dobę.

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona zalecana dawka początkowa leku Omeprazole Noridem podawanego dożylnie wynosi 60 mg na dobę. Może być konieczne zastosowanie większych dawek dobowych, dlatego dawkę należy dostosowywać indywidualnie. Jeżeli dawka dobową jest większa niż 60 mg należy ją podzielić i podawać dwa razy na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie wymagają dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wystarczająca może być dawka dobową 10–20 mg (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu dożylnym leku Omeprazole Noridem u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania

Lek Omeprazole Noridem jest podawany we wlewie dożylnym przez 20–30 minut.

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną – omeprazol, lub benzoimidazole, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Omeprazol, podobnie jak inne inhibitory pompy protonowej (PPI) nie powinien być podawany z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (tj. znacznej, niespodziewanej utraty masy ciała, nawracających wymiotów, zaburzeń połykania, wymiotów z domieszką krwi lub smolistych stolców) i w przypadku obecności lub podejrzenia wrzodów żołądka należy wykluczyć możliwość nowotworowego charakteru choroby, ponieważ leczenie omeprazolem może złagodzić objawy i opóźnić diagnozę.

Jednoczesne podawanie omeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie można uniknąć skojarzenia atazanawiru i inhibitora pompy protonowej, zaleca się prowadzenie wnikliwej obserwacji klinicznej (np. miano wirusa) oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i stosowanie 100 mg rytonawiru; nie należy stosować dawki dobowej omeprazolu większej niż 20 mg.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może ograniczać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) z uwagi na powodowanie hipo- lub achlorhydrii. Przy długotrwałym leczeniu należy zwracać na to uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zasobami tej witaminy w organizmie oraz u osób ze zwiększonym ryzykiem występowania zaburzeń wchłaniania witaminy B₁₂.

Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Podczas rozpoczynania i kończenia leczenia omeprazolem należy uwzględniać możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwuje się interakcję zachodzącą pomiędzy kłopidogrelem a omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji pozostaje niejasne. Jako środek ostrożności należy zrezygnować z jednoczesnego

podawania omeprazolu i kłopidogrelu.

Leczenie inhibitorem pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez takie bakterie, jak *Salmonella* czy *Campylobacter* a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie także *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych IPP, takimi jak omeprazol, zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemii przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok. Istnieje możliwość wystąpienia ciężkich objawów hipomagnezemii, takich jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, jednak mogą one jednak być mało nasilone i nie zostać zauważone. U większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia, nastąpiła poprawa po uzupełnieniu magnezu i zaprzestaniu podawania IPP.

U pacjentów, u których planowane jest długotrwałe stosowanie IPP lub jednoczesne stosowanie IPP z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywoływać hipomagnezemię (np. diuretykami) należy rozważyć pomiar stężenia magnezu w osoczu przed rozpoczęciem stosowania IPP oraz okresowo w trakcie leczenia.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczną rozplywną martwicę naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, zgłaszano odpowiednio bardzo rzadko i rzadko, w związku z leczeniem omeprazolem.

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane długotrwałe (przez > 1 rok) w wysokich dawkach, mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że IPP mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10–40%. Częściowo wzrost ten może wynikać z innych czynników ryzyka. Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni być objęci opieką zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i należy zapewnić im odpowiednią podaż witaminy D oraz wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym wystąpieniem SCLE.

Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania omeprazolu. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać wyniki badań wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie lekiem Omeprazole Noridem na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nie wrócą do zakresu referencyjnego, pomiar należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Podobnie jak w przypadku każdego długoterminowego leczenia, zwłaszcza trwającego dłużej niż 1 rok, pacjenci powinni pozostawać pod regularną kontrolą.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Ze względu na ograniczenie wydzielania kwasu solnego w żołądku omeprazol może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie zależy od pH w żołądku.

Nelfinawir, atazanawir

Omeprazol stosowany jednocześnie z nelfinawirem i atazanawirem zmniejsza stężenie tych leków w osoczu.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) obniża o około 40% średnią ekspozycję na nelfinawir oraz obniża o 75%–90% średnią ekspozycję na farmakologicznie aktywny metabolit M8. Interakcja może też obejmować hamowanie działania CYP2C19.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) i atazanawiru w dawce 300 mg/ rytonawiru w dawce 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na działanie atazanawiru. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg/ rytonawirem 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało obniżenie o około 30% ekspozycji na atazanawir w porównaniu z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg podawanym raz na dobę.

Digoksyna

U osób zdrowych jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o około 10%. Toksyczność digoksyny zgłaszano rzadko. Jednak należy zachować ostrożność podczas stosowania dużych dawek omeprazolu u osób w podeszłym wieku. Należy w takich przypadkach wzmocnić kontrolę terapeutycznego działania digoksyny.

Klopidogrel

Wyniki badań przeprowadzonych z udziałem osób zdrowych wykazały interakcję farmakokinetyczną (PK)/ farmakodynamiczną (PD) pomiędzy klopidogrelem (300 mg dawka nasycająca/ 75 mg dobową dawką podtrzymującą) i omeprazolem (80 mg doustnie na dobę), skutkującą zmniejszeniem ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu o średnio 46% i zmniejszeniem maksymalnego hamowania agregacji płytek (indukowanego przez ADP) średnio o 16%.

Nie jest możliwe wyciągnięcie spójnych wniosków z wyników badań obserwacyjnych oraz klinicznych, dotyczących wpływu interakcji PK/PD (farmakokinetycznej/farmakodynamicznej) omeprazolu na występowanie ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jako środek ostrożności należy zrezygnować z jednoczesnego podawania omeprazolu i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itraconazolu jest istotnie zmniejszone, stąd też ich skuteczność kliniczna może ulec zmniejszeniu. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i erlotynibu z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego. Dlatego też metabolizm innych substancji czynnych, również metabolizowanych przez CYP2C19, może być zmniejszony, a ogólnoustrojowa ekspozycja organizmu na te substancje — zwiększona. Do grupy takich

substancji należą między innymi R-warfaryna oraz inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol

Omeprazol podawany w dawce 40 mg zdrowym osobom w badaniu z dawkowaniem w schemacie skrzyżowanym (schemat cross-over), zwiększał wartości C_{max} i AUC cylostazolu odpowiednio o 18% i 26% oraz jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Fenytoina

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęcia leczenia omeprazolem oraz w przypadku dostosowywania dawki fenytoiny, kontrola i dalsze dostosowanie dawki powinny mieć miejsce po zakończeniu leczenia omeprazolem.

Mechanizm nieznany

Sakwinawir

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

Takrolimus

Zgłaszano przypadki zwiększenie stężenia takrolimusa w surowicy podczas jego równoczesnego stosowania z omeprazolem. Zaleca się dokładną kontrolę stężeń takrolimusa, a także czynności nerek (klirensu kreatyniny), a dawkowanie takrolimusa należy dostosować w zależności od potrzeb.

Metotreksat

Zgłaszano przypadki, w których jednoczesne stosowanie metotreksatu i inhibitorów pompy protonowej zwiększało stężenie metotreksatu u niektórych pacjentów. Podczas stosowania dużej dawki metotreksatu należy rozważyć tymczasowe odstawienie omeprazolu.

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Ze względu na metabolizowanie omeprazolu przez CYP2C19 i CYP3A4 substancje czynne o potwierdzonym hamującym wpływie na CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna i worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w osoczu przez zmniejszenie szybkości jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie worykonazolem prowadziło do ponad dwukrotnego zwiększenia ekspozycji na omeprazol. Ponieważ duże dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, dostosowanie dawki omeprazolu zwykle nie jest konieczne. Należy je jednak rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadkach, gdy wskazane jest leczenie długotrwałe.

Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Substancje czynne o potwierdzonym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4, lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca), mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w osoczu przez zwiększenie szybkości jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (ponad 1000 przypadków ekspozycji) nie potwierdzają niekorzystnego wpływu omeprazolu na ciążę lub na zdrowie płodu/norodka. Omeprazol może być stosowany w czasie ciąży.

Karmienie piersią

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

Wpływ na płodność

Przeprowadzone na zwierzętach badania mieszaniny racemicznej omeprazolu nie wykazują jej szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Omeprazole Noridem prawdopodobnie nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Mogą wystąpić reakcje niepożądane na lek, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną rozplywną martwicę naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP), występujące w związku z leczeniem omeprazolem (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane odnotowano lub podejrzewano w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki. Wyszczególnione niżej reakcje niepożądane pogrupowano według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Kategorie częstości występowania określono zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często (od $\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $<1/100$)

Rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$)

Bardzo rzadko ($<1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

SOC/częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja/wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Hiponatremia
Częstość nieznana:	Hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii. Hipomagnezemia może być również powiązana z hipokaliemią.

Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Bezsenna
Rzadko:	Pobudzenie, splątanie, 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 pochodzenia obwodowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
Rzadko:	Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
Częstość nieznana:	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko:	Zapalenie wątroby przebiegające 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, świąt, wysypka, pokrzywka
Rzadko:	Wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN)
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 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 i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Złe samopoczucie, obrzęk obwodowy
Rzadko:	Zwiększona potliwość

W odosobnionych przypadkach u pacjentów w stanie krytycznym otrzymujących omeprazol w postaci wlewu dożylnego, szczególnie w dużych dawkach, zgłaszano występowanie nieodwracalnego zaburzenia widzenia, ale nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zaburzeniami a stosowaniem leku.

Zgłaszanie 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>

Działanie niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia mówią nawet o zastosowaniu 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 ból głowy. W pojedynczych przypadkach zgłaszano apatię, depresję i splątanie.

Objawy opisywane jako występujące po przedawkowaniu omeprazolu były przemijające i nie obserwowano po ich ustąpieniu ciężkich skutków. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyki pierwszego rzędu). Leczenie, jeśli jest konieczne, ma charakter objawowy.

Dawki dożylne do 270 mg raz na dobę oraz do 650 mg podawane w trakcie badań klinicznych przez trzy dni nie wywoływały jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach wydzielania kwasu solnego w żołądku, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC01

Mechanizm działania

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

Omeprazol jest słabą zasadą; jest gromadzony i przekształcany do postaci aktywnej w kwaśnym

środowisku kanalików wewnątrzkomórkowych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje działanie enzymu ATP-azę H^+, K^+ , czyli pompę protonową. Ten wpływ na końcowy etap procesu powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i bardzo skutecznie hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku zarówno podstawowe, jak i stymulowane, bez względu na rodzaj bodźca pobudzającego to wydzielanie.

Właściwości farmakodynamiczne

Wszystkie obserwowane działania farmakodynamiczne omeprazolu można tłumaczyć jego wpływem na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Dożylne podanie omeprazolu powoduje u ludzi zależne od dawki zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku. W celu natychmiastowego uzyskania podobnego zmniejszenia kwaśności wewnątrz żołądka jak po powtarzającym podawaniu doustnym dawki 20 mg zalecana pierwsza dawka dożylna wynosi 40 mg. W wyniku podania takiej dawki dochodzi do natychmiastowego zmniejszenia kwaśności wewnątrz żołądka, ze średnim zmniejszeniem w okresie 24 godzin wynoszącym 90% zarówno po wstrzyknięciu dożylnym, jak i po wlewie dożylnym.

Stopień hamowania wydzielania kwasu solnego wiąże się z wielkością pola pod krzywą stężenia omeprazolu w osoczu w czasie (AUC) i nie ma związku z faktycznym stężeniem leku w osoczu w danym punkcie czasowym.

W trakcie leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Wpływ na bakterie H. pylori

Zakażenie *H. pylori* jest związane z chorobą wrzodową, w tym z chorobą wrzodową dwunastnicy i żołądka. *H. pylori* stanowi główny czynnik rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka. *H. pylori* wraz z kwasem solnym są głównymi czynnikami rozwoju choroby wrzodowej. *H. pylori* jest głównym czynnikiem rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, z którym z kolei wiąże się zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka.

Eradykacja zakażenia *H. pylori* za pomocą omeprazolu i antybiotyków wiąże się z dużym odsetkiem wygojenia i długotrwałej remisji choroby wrzodowej.

Inne skutki hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem nieznacznie zwiększa się częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, mają łagodny charakter i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny, w tym także w wyniku stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa w żołądku populację bakterii normalnie występujących w przewodzie pokarmowym. Leczenie preparatami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez takie bakterie, jak *Salmonella* czy *Campylobacter* oraz, u pacjentów hospitalizowanych, prawdopodobnie również *Clostridium difficile*.

Podczas leczenia produktami leczniczymi hamującymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszone wydzielanie kwasu. Wskutek zmniejszenia kwaśności żołądka wzrasta też stężenie CgA. Zwiększone stężenie CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed planowanym oznaczeniem stężenia CgA. Umożliwi to powrót stężeń CgA, które mogły zostać fałszywie zwiększone w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do wartości mieszczących się w zakresie referencyjnym.

U niektórych pacjentów (zarówno dzieci, jak i dorosłych) poddawanych długotrwałemu leczeniu omeprazolem zaobserwowano zwiększenie liczby komórek ECL mające możliwy związek ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Obserwacji tej nie uważa się za istotną klinicznie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP). Znaczna część jego metabolizmu zależy od polimorficznie postaci CYP2C19 odpowiedzialnego za tworzenie hydroksyomeprazolu, głównego metabolitu w osoczu. Pozostała część zależy od innego specyficznego izoenzymu, CYP3A4 odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W związku z wysokim powinowactwem omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substratami dla CYP2C19. Jednak ze względu na niskie powinowactwo do CYP3A4 omeprazol nie ma hamuje metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto omeprazol nie wykazuje wpływu hamującego na główne enzymy cytochromu P (CYP).

U około 3% populacji kaukaskiej oraz u 15–20% populacji azjatyckiej stwierdza się brak czynnego enzymu CYP2C19, a osoby takie określa się jako słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po powtarzanym podawaniu pojedynczej dawki dobowej wynoszącej 20 mg omeprazolu średnia wartość AUC była od 5 do 10 razy większa u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynną postacią enzymu CYP2C19 (silnie metabolizujących). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były również większe, od 3 do 5 razy. Dane te nie mają wpływu na dawkowanie omeprazolu.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 30–40 l/godz. po podaniu pojedynczej dawki. Okres półtrwania omeprazolu w osoczu zazwyczaj nie przekracza jednej godziny zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i po powtarzanym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol jest całkowicie usuwany z osocza pomiędzy kolejnymi dawkami bez tendencji do kumulowania się w przypadku podawania jeden raz na dobę. Prawie 80% podanej dawki jest wydalone z moczem w postaci metabolitów, natomiast pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

Liniowość/nieliniowość

AUC stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się w okresie podawania powtarzanych dawek. Wzrost ten ma charakter zależny od dawki i powoduje nieliniową zależność dawka-AUC po wielokrotnym podaniu. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia i klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie poprzez zahamowanie aktywności enzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon). Nie stwierdzono jakiegokolwiek wpływu żadnego z metabolitów omeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność i tempo eliminacji leku u chorych z zaburzeniami czynności nerek pozostają niezmienione.

Osoby w podeszłym wieku

Szybkość metabolizmu omeprazolu jest nieco zmniejszona u osób w podeszłym wieku (75–79 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, które prowadzono 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 solnego w żołądku. Podobne ustalenia poczyniono po leczeniu antagonistami receptora H_2 , inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowej fundektomii. Dlatego też zmiany te nie są efektem bezpośredniego działania jakiejkolwiek substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian

Sodu wodorotlenek 1N (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie można mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata

Odtworzony roztwór:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas stosowania przez 12 godzin w temperaturze $25 \pm 2^\circ\text{C}$ przy sztucznym oświetleniu oraz przez 24 godziny w temperaturze $5 \pm 3^\circ\text{C}$ po rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, a następnie dalszym natychmiastowym rozcieńczeniu odtworzonego roztworu do 100 ml przy użyciu tego samego rozcieńczalnika.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas stosowania przez 6 godzin w temperaturze $25 \pm 2^\circ\text{C}$ przy sztucznym oświetleniu oraz przez 24 godziny w temperaturze $5 \pm 3^\circ\text{C}$ po rozpuszczeniu w 5 ml 5% roztworu glukozy, a następnie dalszym natychmiastowym rozcieńczeniu odtworzonego roztworu do 100 ml przy użyciu tego samego rozcieńczalnika.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zastosować niezwłocznie, chyba że sposób otwierania wyklucza ryzyko zakażenia mikrobiologicznego. Jeśli gotowy roztwór nie zostanie natychmiast wykorzystany, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C .

Przechowywać w zewnętrznym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Fiolki można jednak przechowywać poza pudełkiem w warunkach normalnego oświetlenia pomieszczenia przez okres do 24 godzin.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności > 8 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z bromobutyli, uszczelnione kapslem aluminiowym, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowania: 1, 5, 10 lub 50 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Całą zawartość każdej fiolki należy rozpuścić w około 5 ml, a następnie natychmiast rozcieńczyć, aby uzyskać 100 ml roztworu do wlewu. Do sporządzania roztworu należy używać roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wlewu lub roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do wlewu. Na stabilność omeprazolu wpływa pH roztworu do wlewu i z tego powodu do rozpuszczania i rozcieńczania produktu nie wolno stosować żadnych innych rozcieńczalników ani innych objętości niż wskazane.

Przygotowanie:

1. Za pomocą strzykawki pobrać 5 ml roztworu do wlewu z butelki lub worka do wlewu o pojemności 100 ml.
2. Tę objętość dodać do fiolki zawierającej liofilizowany omeprazol i wymieszać dokładnie aż do całkowitego rozpuszczenia omeprazolu.
3. Pobrać roztwór omeprazolu do strzykawki.
4. Przenieść roztwór do worka lub butelki z roztworem do wlewu.
5. Czynności 1–4 powtarzać aż do przeniesienia całej ilości omeprazolu z fiolki do worka lub butelki z roztworem do wlewu.

Alternatywne przygotowanie do wlewu w pojemnikach elastycznych

1. Użyć dwustronnej igły transferowej; przymocować ją do membrany do wstrzykiwań w worku z roztworem do wlewu.
Podłączyć drugi koniec igły do fiolki zawierającej liofilizowany omeprazol.
2. Rozpuścić omeprazol, pompując roztwór do wlewu w jedną i w drugą stronę między workiem z roztworem do wlewu a fiolką.
3. Upewnić się, że cały omeprazol uległ rozpuszczeniu.

Przygotowany roztwór do wlewu jest praktycznie wolny od widocznych cząstek i musi zostać podany we wlewie dożylnym w czasie 20–30 minut.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065, Nikozja
Cypr

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Omeprazole Noridem, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO