

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Omeprazol Sandoz, 40 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera sól sodową omeprazolu w ilości odpowiadającej 40 mg omeprazolu (*Omeprazolium*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest biały lub prawie biały.
Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przejrzysty.

pH sporządzonego roztworu wynosi około 8,6.

Osmolarność sporządzonego roztworu rozcieńczonego wodą w stosunku 1:1 wynosi w przybliżeniu 1,128 osmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Omeprazol Sandoz do podawania dożylnego wskazany jest jako alternatywa dla postaci doustnej leku w następujących wskazaniach:

Dorośli

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy
- Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy.
- Leczenie choroby wrzodowej żołądka.
- Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka.
- W leczeniu wrzodu trawiennego w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w celu eradykacji *Helicobacter pylori* (*H.pylori*).
- Leczenie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej ze stosowaniem NLPZ.
- Zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z grup ryzyka.
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Długotrwałe leczenie podtrzymujące pacjentów z wyleczonym refluksowym zapaleniem przełyku.
- Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku.
- Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jako alternatywa dla leczenia doustnego

U pacjentów, u których leczenie doustne nie jest wskazane, zaleca się dożylnie podawanie produktu Omeprazol Sandoz w dawce 40 mg raz na dobę. U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona zalecana

dawka początkowa produktu Omeprazol Sandoz podawanego dożylnie wynosi 60 mg na dobę. Może być konieczne zastosowanie większych dawek dobowych, a dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Jeśli dawka przekracza 60 mg na dobę, należy ją podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące zastosowania produktu Omeprazol Sandoz w postaci do podawania dożylnego u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania

Omeprazol Sandoz w postaci roztworu do wstrzykiwań podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu dożylnym i nie wolno go dodawać do płynów infuzyjnych. Przygotowany roztwór do wstrzykiwań należy podawać powoli przez co najmniej 2,5 minuty, z maksymalną szybkością 4 ml na minutę. Instrukcje przygotowania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Omeprazolu (tak, jak innych inhibitorów pompy protonowej) nie wolno stosować jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wystąpienia jakichkolwiek alarmujących objawów (np. znacznego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, krwawych wymiotów lub smolistych stolców) oraz podejrzenia lub stwierdzenia wrzodu żołądka, przed rozpoczęciem leczenia omeprazolem należy wykluczyć możliwość nowotworowego charakteru choroby, gdyż leczenie może złagodzić jej objawy i opóźnić rozpoznanie.

Jednoczesne stosowanie atazanawiru i inhibitorów pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli takie skojarzone leczenie uznane jest za nieuniknione, zaleca się ściśle kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta (np. miano wirusa) oraz zwiększenie dawki atazanawiru z rytonawirem do 400 mg+100 mg. Nie należy przekraczać dawki 20 mg omeprazolu.

Omeprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) na skutek hipo- lub achlorhydrii. Należy to wziąć pod uwagę podczas długotrwałego leczenia pacjentów ze zmniejszonymi zapasami lub czynnikami ryzyka dla zmniejszonego wchłaniania witaminy B₁₂.

Omeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Należy rozważyć możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przy udziale tego izoenzymu na początku i po zakończeniu leczenia omeprazolem. Obserwowano interakcję między omeprazolem a kłopidogrelem (patrz punkt 4.5), ale jej kliniczne znaczenie nie jest pewne. Dla ostrożności nie zaleca się jednoczesnego stosowania obu leków.

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt

5.1).

U pacjentów leczonych przez co najmniej trzy miesiące (w większości przypadków przez rok) inhibitorami pompy protonowej, takimi jak omeprazol, notowano ciężką hipomagnezemię. Mogą występować ciężkie objawy (takie jak uczucie zmęczenia, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca), jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U większości pacjentów hipomagnezemia wyrównywała się po podaniu magnezu i odstawieniu inhibitora pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy otrzymują inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną bądź lekami powodującymi hipomagnezemię (np. lekami moczopędnymi), lekarz powinien rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem pompy protonowej, a następnie okresowo w trakcie leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (ponad 1 rok) mogą umiarkowanie zwiększyć ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub osób z innymi znanymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Przyczyną tego wzrostu mogą być w niektórych przypadkach inne czynniki ryzyka. Pacjentom zagrożonym osteoporozą należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a także podawać odpowiednie ilości witaminy D i wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem 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 produktu Omeprazol Sandoz. 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

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

Tak jak w przypadku każdego długotrwałego leczenia, zwłaszcza dłuższego niż 1 rok, stan pacjenta należy poddawać regularnej ocenie.

Ten produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Całkowita zawartość sodu (Na⁺) w przygotowanym roztworze wynosi mniej niż 1 mmol (23 mg) na dawkę (40 mg omeprazolu).

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 zmniejsza się stężenie nelfinawiru i atazanawiru w osoczu.

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%.

W interakcji może mieć również udział hamowanie 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 tego działania. 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 do podawania z atazanawirem (300 mg)/rytonawirem (100 mg) stosowanymi raz na dobę.

Digoksyna

Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg/dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników zwiększało biodostępność digoksyny o 10%. Rzadko zgłaszano zwiększoną toksyczność digoksyny, jednak należy zachować ostrożność, jeśli duże dawki omeprazolu stosowane są u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się wzmożenie kontroli działania digoksyny u tych pacjentów.

Klopidogrel

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

Dane z obserwacji i z badań klinicznych, dotyczące klinicznych skutków takiej interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznej omeprazolu w odniesieniu do dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych, są niespójne. W celu zachowania ostrożności odradza się jednoczesnego stosowania omeprazolu i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

Znacząco zmniejsza się wchłaniania posakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu i itraconazolu, co może być przyczyną zaburzenia ich skuteczności klinicznej. 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, w których przekształcaniu również bierze udział CYP2C19, może być osłabiony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te substancje zwiększona. Przykładami takich leków są R-warfaryna i inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol

Omeprazol w dawce 40 mg podawany zdrowym osobom w ramach badania krzyżowego 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 znowu dostosować jego dawkę po zakończeniu leczenia omeprazolem.

Nieznany mechanizm

Sakwinawir

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

Takrolimus

Istnieją doniesienia, że omeprazol zwiększa stężenie w osoczu jednocześnie podawanego takrolimusu. W razie skojarzonego stosowania należy zwiększyć kontrolę stężenia 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. Podczas stosowania dużej dawki metotreksatu należy rozważyć czasowe odstawienie omeprazolu.

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Omeprazol jest metabolizowany przy udziale izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4, dlatego substancje czynne, które hamują ich aktywność (takie jak klarytromycyna i worykonazol) mogą zwiększyć stężenie omeprazolu w surowicy w wyniku zmniejszenia jego metabolizmu. Jednoczesne podanie worykonazolu powodowało ponaddwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Ze względu na dobrą tolerancję dużych dawek omeprazolu, modyfikacja jego dawki nie jest na ogół konieczna. Zmianę dawki należy jednak rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub wymagających długotrwałego leczenia.

Leki indukujące aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Substancje czynne, które indukują aktywność izoenzymu CYP2C19 lub CYP3A4, albo też obu (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca) mogą powodować zmniejszenie stężenia omeprazolu w surowicy przez zwiększenie szybkości jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (ponad 1000 kobiet narażonych na działanie leku w czasie ciąży) nie wskazują na niekorzystny wpływ omeprazolu na przebieg ciąży lub zdrowie płodu i noworodka.

Omeprazol można stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka kobiecego, ale wpływ leku stosowanego w leczniczych dawkach na dziecko jest mało prawdopodobny.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej omeprazolu nie wykazują wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ produktu Omeprazol 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

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

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu omeprazolu do obrotu rozpoznano lub podejrzewano wystąpienie następujących działań niepożądanych. Nie stwierdzono zależności żadnego z nich z zastosowaną dawką.

Wymienione niżej działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania i klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC - System Organ Class). 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 układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko	Hiponatremia
Częstość nieznana	Hipomagnezemia. Znaczna hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii. Hipomagnezemia może również wiązać się z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna
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 błędnikowego
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, drożdżyca 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 chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko	Łysienie, nadwrażliwość na światło
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 biodra, nadgarstka lub kręgosłupa
Rzadko	Ból stawów, ból mięśni
Bardzo rzadko	Oslabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	Śródmiąższowe zapalenie 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

Notowano pojedyncze przypadki nieodwracalnego upośledzenia wzroku, występujące u bardzo ciężko chorych pacjentów leczonych omeprazolem w postaci wstrzyknięć dożylnych, zwłaszcza w dużych dawkach. Jednak nie ustalono związku przyczynowego z zastosowaniem 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/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępna jest ograniczona informacja na temat skutków przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisano zastosowanie dawek do 560 mg i istnieją sporadyczne doniesienia o przyjęciu pojedynczych dawek doustnych do 2400 mg omeprazolu (120 razy większych niż dawki zwykle zalecane w praktyce klinicznej). Opisywano występowanie nudności, wymiotów, zawrotów głowy, bólu brzucha, biegunki i bólu głowy, a także apatii, depresji i splątania w pojedynczych przypadkach.

Objawy opisywane w związku z przedawkowaniem omeprazolu były przemijające i bez ciężkich skutków. Zwiększenie dawki nie powodowało zmiany szybkości eliminacji (kinetyka pierwszorzędowa). W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe.

Dożylne podanie w jednym dniu dawek do 270 mg i w czasie trzech dni dawek do 650 mg w ramach badania klinicznego nie spowodowało żadnych związanych z wielkością dawki działań niepożądanych..

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej.

Kod ATC: A02BC01

Mechanizm działania

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

Omeprazol jest słabą zasadą, przekształcaną do czynnej postaci w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność pompy protonowej, enzymu H⁺/K⁺-ATP-azy. Wpływ na końcowy etap wytwarzania kwasu w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia bardzo skuteczne hamowanie wydzielania zarówno podstawowego, jak i stymulowanego (niezależnie od bodźca).

Działanie farmakodynamiczne

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

Wpływ na wydzielanie kwasu w żołądku

U ludzi podany dożylnie omeprazol hamuje w sposób zależny od dawki wydzielanie kwasu w żołądku. W celu natychmiastowego uzyskania podobnego zmniejszenia kwasowości soku żołądkowego, jak po wielokrotnym podawaniu doustnym dawki 20 mg, zaleca się dożylnie podanie pierwszej dawki wynoszącej 40 mg. Skutkuje to natychmiastowym zmniejszeniem kwasowości powoduje zmniejszenie kwaśności soku w ciągu doby średnio o 90% zarówno po dożylnym wstrzyknięciu, jak i dożylniej infuzji.

Stopień hamowania wydzielania kwasu solnego koreluje bezpośrednio z polem pod krzywą zależności stężenia omeprazolu w osoczu od czasu (AUC), ale nie z jego stężeniem w osoczu w danym czasie.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Działanie na H. pylori

Zakażenie *Helicobacter pylori* wiąże się z rozwojem choroby wrzodowej, w tym choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka. Zakażenie to jest głównym czynnikiem rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka, a *H. pylori* wraz z kwasem solnym wytwarzanym w żołądku stanowią główne czynniki rozwoju choroby wrzodowej. Zakażenie *Helicobacter pylori* jest również głównym czynnikiem rozwoju zanikowego nieżytu błony śluzowej żołądka, związanego ze zwiększonym ryzykiem raka żołądka.

W przypadku wrzodów trawiennych eradykacja *H. pylori* omeprazolem i lekami przeciwbakteryjnymi zapewnia w dużym stopniu wyleczenie i długotrwałą remisję.

Inne skutki zahamowania wydzielania kwasu

Podczas długotrwałego leczenia notowano nieco większą częstość torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologiczną konsekwencją znaczącego zahamowania wydzielania kwasu, mają łagodny charakter i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny, w tym na skutek działania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa w żołądku liczbę bakterii bytujących w warunkach prawidłowych w przewodzie pokarmowym. Leczenie lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu może prowadzić od nieznacznie zwiększonego ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy zwiększa się 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 neuroendokrynych.

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 dzieci, jak i dorosłych) poddawanych długotrwałemu leczeniu omeprazolem obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL o możliwym związku ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Obserwacji tej nie uznaje się za istotną klinicznie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji omeprazolu w organizmie zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg mc. Wiązanie z białkami wynosi 97%.

Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przy udziale enzymów (CYP) układu P450. Metabolizm omeprazolu zależy w zasadniczym stopniu od polimorficznego izoenzymu CYP2C19, odpowiedzialnego za powstawanie hydroksyomeprazolu, głównego metabolitu obecnego w osoczu, a w mniejszym stopniu od innego specyficznego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za tworzenie sulfonu omeprazolu. Ze względu na duże powinowactwo omeprazolu do CYP2C19 możliwe jest kompetycyjne hamowanie metabolizmu i metaboliczne interakcje z innymi lekami, które są substratami dla izoenzymu CYP2C19. Jednak małe powinowactwo do CYP3A4 sprawia, że omeprazol nie może hamować metabolizmu innych substratów dla CYP3A4. Ponadto omeprazol nie hamuje aktywności głównych izoenzymów układu CYP.

Okolo 3% populacji kaukaskiej i 15-20% populacji azjatyckiej nie ma czynnego enzymu CYP2C19 i są to ludzie o tzw. słabym metabolizmie. Metabolizm omeprazolu katalizowany jest u nich głównie przez enzym CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę wartość AUC u osób słabo metabolizujących była 5 do 10 razy większa niż u osób z czynnym enzymem CYP2C19 (dobrze metabolizujących). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było również 3-5-krotnie większe. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie omeprazolu.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy po podaniu pojedynczej dawki wynosi 30-40 l/godzinę. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest zazwyczaj krótszy niż 1 godzina, zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i po wielokrotnym dawkowaniu raz na dobę. W okresie między podaniem kolejnych dawek omeprazol jest całkowicie usuwany z osocza. Prawie 80% podanej dawki omeprazolu wydalane jest w moczu w postaci metabolitów, a pozostała część drogą żółciową z kałem.

Wartość AUC dla omeprazolu zwiększa się podczas wielokrotnego podawania na skutek zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego w wyniku zahamowania aktywności enzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon).

Nie stwierdzono wpływu żadnego z metabolitów na wydzielanie kwasu w żołądku.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm omeprazolu jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie wartości AUC. Nie wykazano żadnej tendencji omeprazolu do kumulacji podczas dawkowania raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym jego biodostępność ogólnoustrojowa i szybkość eliminacji, pozostaje niezmienną u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (75-79 lat) szybkość metabolizmu omeprazolu jest nieco mniejsza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów otrzymujących omeprazol przez całe życie lub poddanych częściowej resekcji dna żołądka obserwowano rozrost komórek ECL żołądka i rakowiaki. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii, zjawiska wtórnego do zahamowania wydzielania kwasu solnego. Podobne działanie obserwowano po leczeniu antagonistami receptora H₂, inhibitorami pompy protonowej i po częściowej fundektomii. Zmiany te nie są wynikiem bezpośredniego działania żadnej z poszczególnych substancji czynnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
sodu wodorotlenek

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
makrogol 400
kwas cytrynowy jednowodny
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu Omeprazol Sandoz z innymi produktami leczniczymi, oprócz roztworu do wstrzykiwań wymienionego w punkcie 6.6. Produktu leczniczego po rekonstytucji nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 2 lata.
Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 3 lata
Przygotowany roztwór: 4 godziny (przechowywany w temperaturze poniżej 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 4 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być wykorzystany natychmiast. Jeśli nie, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiada użytkownik. Zwykle okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został sporządzony w kontrolowanych warunkach aseptyki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Fiolka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I z gumowym korkiem oraz aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem z polipropylenu.

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ampułka o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła typu I

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 sztuk

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zawartość jednej fiołki z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy zmieszać z jedną ampułką zawierającą 10 ml rozpuszczalnika. Otrzymany roztwór powinien być przejrzysty.

Omeprazol w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy rozpuszczać wyłącznie w dołączonym rozpuszczalniku. Nie należy stosować żadnych innych roztworów do wstrzyknięć dożylnych.

Nie stosować, jeśli w uzyskanym roztworze widoczne są cząstki.

Roztwór po sporządzeniu przeznaczony jest tylko do jednorazowego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12793

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.03.2017