CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Omeprazol Mylan, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z proszkiem zawiera 42,5 mg soli sodowej omeprazolu, równoważność 40 mg omeprazolu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Biały liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Omeprazol Mylan do stosowania dożylnego jest wskazany jako leczenie alternatywne dla terapii doustnej w następujących wskazaniach:
Dorośli
- Leczenie owrzodzeń dwunastnicy
- Zapobieganie nawrotom owrzodzenia dwunastnicy
- Leczenie owrzodzeń żołądka
- Zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka
- W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w eradykacji Helicobacter pylori (*H.pylori*) w chorobie wrzodowej
- Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z NLPZ
- Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy powstałym w wyniku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentów z grupy ryzyka
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku
- Długotrwałe leczenie pacjentów z zaleczonym refluksowym zapaleniem przełyku
- Leczenie objawów choroby refluksowej żołądka i przełyku
- Leczenie zespołu Zollingera- Ellisona

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Alternatywnie z terapią doustną
U pacjentów, u których terapia doustna jest niewystarczająca, zaleca się Omeprazol Mylan 40 mg w infuzji dożylnej jeden raz na dobę. Zalecana dawka początkowa leku Omeprazol Mylan podawanego dożylnie u pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona wynosi 60 mg raz na dobę. Mogą być potrzebne wyższe dawki i dlatego powinny być one dostosowywane indywidualnie. W przypadku dawek przekraczających 60 mg na dobę, dawki powinny być dzielone i podawane dwa razy na dobę. Omeprazol Mylan jest podawany we wlewie dożylnym przez 20-30 minut.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby mogą być wystarczające dawki 10-20 mg (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat):
Nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Doświadczenie ze stosowaniem leku do podawania dożylnego u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania
Omeprazol Mylan należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez 20-30 minut.
Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na omeprazol, pochodne benzoimidazolu lub którykolwiek ze składników produktu leczniczego wymieniony w punkcie 6.1.
Omeprazolu podobnie jak innych inhibitorów pompy protonowej nie należy podawać z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (tj. znaczna, niespodziewana utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi, smoliste stolce) i przy obecności lub podejrzeniu owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć możliwość nowotworowego charakteru choroby, ponieważ leczenie omeprazolem może złagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć połączenia atazanawiru i inhibitora pompy protonowej, zaleca się staranną obserwację kliniczną (np. kontrolę wiremii) oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i stosowanie 100 mg ritonawiru. Nie należy przekraczać dawki 20 mg omeprazolu na dobę.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B_{12} (cyjanokobalaminy) ze względu na wywoływanie hipo- lub achlorhydrii. Przy długotrwałym leczeniu należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zasobami tej witaminy w organizmie i u osób ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń wchłaniania witaminy $B_{12.}$

Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Podczas rozpoczynania i kończenia terapii omeprazolem należy brać pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwowana jest interakcja pomiędzy klopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niejasne. Zapobiegawczo nie należy jednocześnie stosować omeprazolu i klopidogrelu.

Leczenie inhibitorem pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez bakterie takie jak *Salmonella* czy *Campylobacter* i, u pacjenów hospitalizowanych, prawdopodobnie również *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

Obserwowano ciężkie hipomagnezemie u pacjentów leczonych IPP, takimi jak omeprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, jednakże mogą mieć utajony początek, który może zostać przeoczony.
U najbardziej dotkniętych pacjentów, hipomagnezemia może ulec poprawie po zaprzestaniu stosowania IPP oraz leczeniu uzupełniającym magnezem.
U pacjentów, u których planowane jest przewlekłe stosowanie IPP lub jednoczesne stosowanie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi powodować hipomagnezemię (np. diuretykami) należy

rozważyć pomiar poziomu magnezu w osoczu przed rozpoczęciem stosowania IPP oraz okresowo w trakcie leczenia.
Inhibitory pompy protonowej, szczególnie gdy stosowane są długotrwale (>1 rok) w wysokich dawkach, mogą umiarkowanie zwiększać ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w razie współistnienia innych uznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że IPP mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10 – 40%. Część tego wzrostu może być spowodowana innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z grupy ryzyka powinni być objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz otrzymywać odpowiednia dawkę witaminy D i wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)
Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane w bardzo rzadkich przypadkach z wystąpieniem podostrej postaci skórnej tocznia rumieniowatego (SCLE - ang. subacute cutaneous lupus erythematosus). W przypadku wystąpienia zmian, zwłaszcza na powierzchniach skóry narażonej na promieniowanie słoneczne i jeżeli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, który powinien rozważyć przerwanie stosowania omeprazolu. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej, może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE przy stosowaniu z innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać wyniki badań wykrywających obecność guzów neuroendokrynnych. W celu uniknięcia tego zakłócenia, należy przerwać leczenie lekiem Omeprazol Mylan na conajmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartość stężenia CgA i gastryny nie wróciły do zakresu referencyjnego, pomiar należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Jak we wszystkich długotrwałych terapiach, szczególnie po przekroczeniu okresu leczenia powyżej 1 roku, pacjenci powinni pozostawać pod regularnym nadzorem.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych:
Leki wchłaniane w zależności od pH
Z uwagi na zmniejszenie wydzielania kwasu żołądkowego omeprazol może zmniejszać lub zwiekszać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie zależy od pH,

Nelfinawir, atanazawir
Jednoczesne stosowanie z omeprazolem zmniejsza stężenie nelfinawiru i atanazawiru we krwi. Jednoczesne podawanie omeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg jeden raz na dobę) obniża o około 40% działanie nelfinawiru i zmniejsza o 75%-90% ekspozycję aktywnego metabolitu M8. Interakcja może też dotyczyć zahamowania CYP2C19.
Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg jeden raz na dobę) i atazanawiru w dawce 300 mg / ritonawiru w dawce 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało osłabienie działania atazanawiru o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównywało wpływu omeprazolu na działanie atazanawiru. Z tego powodu jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg;/ ritonawirem 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało obniżenie o około 30% ekspozycję atazanawiru w porównaniu z atazanawirem 300 mg/ritonawirem 100 mg raz na dobę.

Digoksyna
U osób zdrowych jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o około 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 terapeutyczne działanie digoksyny.

Klopidogrel
W krzyżowej próbie klinicznej, klopidogrel (300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg/dobę) w monoterapii oraz omeprazol (80 mg w tym samym czasie jak klopidogrel) podawano przez 5 dni. Ekspozycja klopidogrelu na metabolity obniżyła się o 46% (dzień 1) i o 42% (dzień 5), gdy klopidogrel i omeprazol były podawane jednocześnie. Przy jednoczesnym podawaniu obu leków średnie hamowanie agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) było zmniejszone o 47% (po 24 godzinach) oraz o 30% (w dniu 5).W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu o różnych porach nie zapobiegało ich interakcji, co prawdopodobnie wynika z hamującego oddziaływania omeprazolu na aktywność izoenzymu CYP2C19 o różnych porach nie zapobiegało ich interakcji, co prawdopodobnie wynika z hamującego oddziaływania omeprazolu na aktywność izoenzymu CYP2C19. Nie jest możliwe wyciągnięcie spójnych wniosków z obserwacyjnych oraz klinicznych badań, na temat wpływu interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) omeprazolu na występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.
W celu zachowania szczególnej ostrożności, należy unikać jednoczesnego podawania omeprazolu i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne
Wchłanianie posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu oraz itrakonazolu jest istotnie zmniejszone i z tego względu ich skuteczność kliniczna może być zmniejszona. Należy unikać jednoczesnego stosowania posakonazolu i erlotinibu z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane przez cytochrom CYP2C19
Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego, dlatego metabolizm innych substancji czynnych, również metabolizowanych przez CYP2C19 może być zmniejszony, a ogólnoustrojowa ekspozycja organizmu na te substancje zwiększona. Do substancji takich należą między innymi: R-warfaryna oraz inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

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

Fenytoina
Zalecane jest 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 zostać przeprowadzone na zakończenie leczenia omeprazolem.

Mechanizm nieznany
Sakwinawir
Jednoczesne podawanie omeprazolu i sakwinawiru/ritonawiru powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru w osoczu o około 70% i było dobrze tolerowane przez pacjentów z zakażeniem wirusem HIV.

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

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

Oddziaływanie innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

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

Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4
Substacje czynne o znanym 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 poprzez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) wskazują na brak niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu / 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
Wykonane na zwierzętach badania mieszaniny racemicznej omeprazolu nie wykazują jej szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Omeprazol Mylan najprawdopodobniej nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Możliwe jest wystąpienie niepożądanych reakcji na lek, takich jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej występujących działań niepożądanych (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie oraz nudności/wymioty.
Wymienione poniżej działania niepożądane zostały odnotowane lub były podejrzewane 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 podzielono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 i <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 i <1/100), rzadko (≥1/10 000 i <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz nieznana (częstość występowania nie mogła zostać ustalona w oparciu o dostępne dane).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania	**Reakcja niepożądana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	

Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu imunologicznego	
Rzadko:	Reakcje z nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna /wstrząs

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Hiponatremia
Nieznana:	Hipomagnezemia; występowanie ciężkiej hipomagnezemii może być powiązane z obecnością hipokalcemii. Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Bezsenność
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
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności/wymioty, polipy trawieńcowe (łagodne)
Rzadko:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego, mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko:	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez
Bardzo rzadko:	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko:	Wypadanie włosów (łysienie), nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozpływna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN)
Nieznana:	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa
Rzadko:	Bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko:	Osłabienie siły mięśniowej
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 :	Zwiększona potliwość

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301
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 dotyczące przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia 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, bóle brzucha, biegunka i bóle głowy. W wielu przypadkach opisywano również apatię, depresję, splątanie.

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

Dawki dożylne do 270 mg raz na dobę oraz do 650 mg przez 3 dni nie wywoływały w badaniach klinicznych jakichkolwiek zależnych od dawki działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej.
Kod ATC: A02BC01

Mechanizm działania
Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wybiórczego wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy podawaniu jeden raz na dobę.
Omeprazol jest słabą zasadą ; i jest gromadzony i przekształcany w postać aktywną w kwaśnym środowisku kanalików wewnątrzkomórkowych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje ATP-azę K^+/H^+ czyli pompę protonową. Ten wpływ na końcowy etap procesu powstawania kwasu żołądkowego jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, bez względu na rodzaj bodźca pobudzającego to wydzielanie.

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

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

Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest związany z wielkością pola pod krzywą stężenia omeprazolu w osoczu w czasie (AUC) ; nie ma natomiast związku z faktycznym, chwilowym stężeniem leku w osoczu.

W czasie 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 ważnym czynnikiem w rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka *H. pylori* i łącznie z kwasem solnym pochodzenia żołądkowego stanowią główne czynniki prowadzące do rozwoju choroby wrzodowej. *H. pylori* jest ważnym czynnikiem w rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, z którym z kolei związane jest zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka.

Wyleczenie zakażenia *Helicobacter pylori* za pomocą omeprazolu oraz leków przeciwbakteryjnych powoduje duży odsetek wygojenia zmian chorobowych błony śluzowej żołądka i długotrwałą remisję owrzodzeń trawiennych.

Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego
Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem zwiększa się częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mają one łagodny charakter i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

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

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Z powodu zmniejszenia kwaśności żołądka zwiększa się również stężenie CgA. Zwiększone stężenie 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 pomiarami stężenia CgA. Umożliwi to powrót stężeniom CgA, które mogły zostać fałszywie zwiększone 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
Objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w około 97%.

Metabolizm
Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP).
Znaczna część jego metabolizmu jest zależna od polimorficznie wyrażonego CYP2C19, odpowiedzialnego za tworzenie hydroksyomeprazolu, głównego metabolitu w osoczu. Pozostała część jest zależna od innego specyficznego izoenzymu, CYP3A4 odpowiedzialnego za powstawanie omeprazolu sulfonu. W związku z wysokim powinowactwem omeprazolu do CYP2C19, istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami będącymi 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).

W przybliżeniu u 3% populacji kaukaskiej oraz u 15-20% populacji azjatyckiej brak czynnego enzymu CYP2C19, a osoby takie są to tak zwane osoby 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. Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były również większe, od 3 do 5 razy. Ustalenia te nie mają wpływu na dawkowanie omeprazolu.

Wydalanie
Całkowity klirens osoczowy wynosi około 30-40 l / h po podaniu pojedynczej dawki. Okres półtrwania omeprazolu w osoczu wynosi zwykle poniżej 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 kumulacji podczas podawania jeden raz na dobę. Prawie 80% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci metabolitów. Pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

AUC stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania powtarzanych dawek. Wzrost ten jest 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 oddziaływania któregokolwiek z metabolitów omeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność i tempo eliminacji, są niezmienione u chorych z niewydolnością nerek.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, które były prowadzone przez całe życie badanych zwierząt, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu

w żołądku. Podobne obserwacje poczyniono po leczeniu antagonistami receptora H_2, inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowym wycięciu dna żołądka. Z tego względu, zmiany te nie są wynikiem bezpośredniego działania jakiejkolwiek substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian, sodu wodorotlenek (dla dostosowania pH roztworu).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 18 miesięcy

Po sporządzeniu roztworu:
Wykazano, że roztwór sporządzony przy użyciu 0,9% roztworu sodu chlorku jest trwały chemicznie i fizycznie w temp. 25°C przez 12 godzin, a sporządzony przy użyciu 5% roztworu glukozy do wstrzyknięć przez 6 godzin.
Jednak z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy powinien być zużyty natychmiast po sporządzeniu roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.Warunki przechowywania sporządzonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce 6 ml (bezbarwne szkło typu I) z korkiem (z bromobutylu) oraz zsuwanym kapslem typu *flip-off* (aluminiowym). Pudełko zawiera 5 lub 10 fiolek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

Przygotowanie roztworu
1. Przy użyciu strzykawki pobrać 5 ml roztworu do wlewu z butelki lub worka do infuzji o pojemności 100 ml.
2. Wprowadzić tę objętość do fiolki zawierającej liofilizowany omeprazol, wymieszać dokładnie aż 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 obuustronną 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.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16686

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 kwiecień 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwiec 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO