

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HELICID, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do infuzji).

Biały lub prawie biały, porowaty i jednolity liofilizowany proszek.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy HELICID do podawania dożylnego u osób dorosłych, jest wskazany jako alternatywa dla terapii doustnej w przypadku następujących wskazań klinicznych:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Alternatywa dla leczenia doustnego

U pacjentów, u których stosowanie doustnych produktów leczniczych jest niewskazane, zalecane jest podawanie produktu HELICID, 40 mg raz na dobę. U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona zalecana dawka początkowa produktu HELICID podawanego dożylnie, wynosi 60 mg na dobę. Może być konieczne zastosowanie większych dawek dobowych i w takich przypadkach dawkę należy dostosować indywidualnie. W przypadku, gdy dawka dobową jest większa niż 60 mg, dawkę całkowitą należy podzielić i podawać lek dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci

Doświadczenie związane ze stosowaniem leku HELICID do podawania dożylnego u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania

HELICID należy podawać we wlewie dożylnym przez 20-30 minut.

Instrukcje dotyczące sposobu przygotowania roztworu leku przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Omeprazolu, podobnie jak innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (*ang. proton pump inhibitors, PPI*), nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru oraz inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5). W przypadku, gdy konieczne jest jednoczesne stosowanie atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną (np. ocena miana wirusa); w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z dawką rytonawiru 100 mg; nie należy stosować dawki większej niż 20 mg omeprazolu.

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

Omeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Interakcję obserwuje się pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest jasne. Na wszelki wypadek, nie zaleca się jednak równoczesnego stosowania omeprazolu oraz kłopidogrelu.

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

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej jak omeprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki występowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wystąpić ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyca, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmia komorowa, jednakże mogą one pojawić się niepostrzeżenie i zostać przeoczone. U pacjentów najbardziej dotkniętych hipomagnezemia uległa ona zmniejszeniu po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej. U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemia (np. leki moczopędne), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane bardzo rzadko i rzadko, odpowiednio w związku z leczeniem omeprazolem.

Ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci, u których występuje ryzyko osteoporozy, powinni być leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)
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 leczniczego HELICID. 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 badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć należy przerwać leczenie produktem HELICID na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

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

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

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

Nefinawir, atazanawir

W przypadku podawania w skojarzeniu z omeprazolem, stężenia w osoczu nefinawiru i atazanawiru są zmniejszone.

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

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

Digoksyna

Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny zdrowym ochotnikom powodowało 10% zwiększenie biodostępności digoksyny. 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 zastosować kontrolowanie działania terapeutycznego digoksyny.

Klopidogrel

Wyniki badań przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników wykazały interakcje farmakokinetyczne (PK) /farmakodynamiczne (PD) między klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, następnie dawka podtrzymująca 75 mg na dobę) i omeprazolem (80 mg doustnie na dobę), powodujące zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 46% i zmniejszenie hamowania maksymalnej (indukowanej przez ADP) agregacji płytek średnio o 16%.

W badaniach obserwacyjnych jak i klinicznych odnotowano niespójne dane dotyczące klinicznych następstw tej interakcji PK/PD w odniesieniu do ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. W celu zachowania ostrożności należy odradzać jednoczesne stosowanie omeprazolu i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

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

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

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

Cylostazol

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

Fenytoina

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia omeprazolem oraz w przypadku dostosowywania dawki fenytoiny, kontrola i dalsze dostosowanie dawki należy przeprowadzić na zakończenie leczenia omeprazolem.

Mechanizm nieznan

Sakwinawir

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

U niektórych pacjentów odnotowywano zwiększone stężenie metotreksatu podczas równoczesnego stosowania z inhibitorami pompy protonowej. Podczas podawania metotreksatu w dużych dawkach, może być konieczne rozważenie tymczasowego odstawienia omeprazolu.

Oddziaływanie innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

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

Induktory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1 000 przypadków ekspozycji) wykazują brak niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu/norododka. Omeprazol może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby HELICID wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe jest wystąpienie niepożądanych reakcji na lek, takich jak zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u 1-10% pacjentów) to bóle głowy, ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia oraz nudności/wymioty.

W związku z leczeniem omeprazolem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (AGEP) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów/ częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje z nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Hiponatremia
Nieznana:	Hipomagnezemia: ciężka hipomagnezemia może powodować hipokalcemię. 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 pochodzenia ośrodkowego, parestezje, senność
Rzadko:	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Rzadko:	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
Rzadko:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
Nieznana:	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko:	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
Bardzo rzadko:	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko:	Wypadanie włosów (łysienie), nadwrażliwość na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)

Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN)
Nieznana:	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa
Rzadko:	Bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko:	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	
Rzadko:	Zapalenie cewkowo-śródmiaższowe (mogące postępować do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko:	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Rzadko:	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.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach związanych z zaburzeniami wydzielania kwasu solnego w żołądku, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02B C01.

Mechanizm działania

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

Omeprazol jest słabą zasadą i jest gromadzony i przekształcany w postać aktywną w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie hamuje ATP-azę H^+/K^+ - pompę protonową. Ten wpływ na ostatni etap procesu powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

Działania farmakodynamiczne

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

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

U ludzi dożylnie podawanie omeprazolu skutkuje zależnym od dawki hamowaniem wydzielania kwasu solnego w żołądku. W celu uzyskania natychmiastowego podobnego zmniejszenia kwaśności wewnątrz żołądka, jak po powtarzanym 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 około 90% zarówno po wstrzyknięciu dożylnym jak i po wlewie dożylnym.

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

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Wpływ na Helicobacter pylori

Zakażenie *Helicobacter pylori* jest związane z chorobą wrzodową, w tym z chorobą wrzodową dwunastnicy i żołądka. *H. pylori* jest ważnym czynnikiem w rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka. *H. pylori* w połączeniu 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.

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

Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego

Podczas długotrwałego leczenia zgłaszano nieco większą częstotliwość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, mają charakter łagodny i wydają się ustępować samoistnie.

Zmniejszona kwasność 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 produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu może prowadzić do nieco większego ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie także bakteriami *Clostridium difficile*.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasności wewnątrz żołądkowej. 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), podczas długotrwałego stosowania omeprazolu, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Uważa się, że te ustalenia nie mają znaczenia klinicznego.

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 polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, odpowiedzialnego za tworzenie hydroksyomeprazolu, głównego metabolitu w osoczu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego 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 substancjami będącymi substratami dla CYP2C19. Jednak ze względu na niskie powinowactwo do CYP3A4, omeprazol nie wykazuje możliwości hamowania metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto, omeprazol nie wykazuje wpływu hamującego na główne enzymy cytochromu P (CYP).

W przybliżeniu u 3% populacji kaukaskiej oraz u 15-20% populacji azjatyckich brak czynnego enzymu CYP2C19, a osoby takie określane są jako słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po powtarzanym podawaniu pojedynczej dawki dobowej omeprazolu wynoszącej 20 mg, średnie pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) było od 5 do 10 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynną postacią izoenzymu CYP2C19 (osób szybko metabolizujących). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były 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 dawki pojedynczej. Okres półtrwania omeprazolu w osoczu jest zwykle krótszy niż jedna godzina, zarówno po podaniu pojedynczej dawki jak i po powtarzanym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy kolejnymi dawkami bez tendencji do kumulacji podczas podawania

jeden raz na dobę. Prawie 80% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

Liniowość lub nieliniowość

Pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania powtarzanych dawek. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniową zależnością dawka-AUC po podawaniu powtarzanym. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanych hamowaniem izoenzymu CYP2C19 przez omeprazol oraz (lub) jego metabolity (np. sulfon). Nie stwierdzono jakiegokolwiek oddziaływania któregokolwiek 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 zwiększeniem AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do kumulacji przy podawaniu jeden raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność oraz tempo eliminacji, są niezmiennie u pacjentów z obniżoną czynnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata.

Po sporządzeniu roztworu:

Wykazano, że roztwór sporządzony przy użyciu roztworu chlorku sodowego 9 mg/ml (0,9%) do infuzji, jest trwały chemicznie i fizycznie przez 12 godzin w temperaturze 25°C, a sporządzony przy użyciu roztworu glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji, przez 6 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być użyty natychmiast po sporządzeniu. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków temperaturowych przechowywania.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym (kartonie) w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania sporządzonego roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

HELICID 40 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji jest dostępny w bezbarwnej fiolce ze szkła borokrzemowego Ph.Eur. typu I. Jest ona zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej i zabezpieczona aluminiowym wieczkiem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: Fiolki 1 x 40 mg, 5 x 40 mg, 10 x 40 mg oraz 50 x 40 mg.

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 do 100 ml. 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 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, dokładnie wymieszać upewniając się, że cały omeprazol jest rozpuszczony.
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 obustronną igłą transferową i połączyć ją z membraną do iniekcji 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.

Nie stosować w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek cząstek w odtworzonym roztworze.

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

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27622

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 marzec 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2023