

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opral, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 42,6 mg omeprazolu sodowego, co odpowiada 40 mg omeprazolu (*Omeprazolium*).

Każdy ml przygotowanego roztworu do infuzji zawiera 0,426 mg omeprazolu sodowego, co odpowiada 0,40 mg omeprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały, porowaty i jednorodny 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

Opral do podawania dożylnego jest wskazany jako alternatywa dla terapii doustnej w przypadku następujących wskazań klinicznych.

Dorośli

- 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 (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) 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 (ang. *gastro-esophageal reflux disease*, GERD)
- 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 Opral 40 mg raz na dobę. U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona zalecana dawka początkowa omeprazolu podawanego dożylnie wynosi 60 mg na dobę. Może wystąpić konieczność podawania większych dawek leku i w takich przypadkach dawkę należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Jeżeli dawka dobową jest większa niż 60 mg, dawka całkowita powinna zostać podzielona i lek należy podawać dwa razy na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja 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 (>65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci

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

Sposób podawania

Opral należy podawać w infuzji dożylniej przez 20-30 minut.

Instrukcje dotyczące sposobu przygotowania roztworu produktu przed podaniem zamieszczone zostały w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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, wymiotów krwistych lub smolistego stolca), a także w przypadku podejrzenia lub obecności owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych, ponieważ leczenie lekiem może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru oraz inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5). W przypadku, gdy stosowanie skojarzone atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej jest uznane za nieuniknione, zaleca się dokładną kontrolę kliniczną (np. ocena miana wirusa);

w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z dawką rytonawiru 100 mg; nie należy stosować dawki omeprazolu większej niż 20 mg.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, 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 klopidoogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało określone w sposób pewny. Na wszelki wypadek jednak, nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz klopidoogrelu.

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

Istnieją doniesienia o przypadkach ciężkiej hipomagnezмии u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. *Proton Pump Inhibitors*, PPI), takimi jak omeprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok. Możliwe jest wystąpienie ciężkich objawów hipomagnezмии, takich jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmia komorowa, przy czym mogą one początkowo być słabo nasilone i zostać przeoczone. U większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezμία, obserwowano poprawę po wprowadzeniu suplementacji magnezu oraz odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

W przypadku pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub lekami mogącymi powodować hipomagnezmię (jak np. leki moczopędne), personel medyczny powinien rozważyć pomiar stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowo w trakcie leczenia.

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

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (dłużej niż 1 rok), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamań kości biodrowej, nadgarstka i kręgosłupa, przede wszystkim u osób starszych lub przy współwystępowaniu innych znanych czynników ryzyka. Przeprowadzone badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci, u których występuje ryzyko osteoporozy, powinni być leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

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 Opral. 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 Opral 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.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

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

Cała zawartość każdej fiołki powinna zostać rozpuszczona, a następnie rozcieńczona - patrz punkt 6.6. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika, powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

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 żołądkowa podczas leczenia omeprazolem może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie jest zależne od pH treści żołądkowej.

Nelfinawir, atazanawir

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

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) powoduje zmniejszenie średniej ekspozycji na nelfinawir 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 zwiększoną kontrolę działania terapeutycznego digoksyny.

Klopidogrel

Wyniki badań z udziałem zdrowych ochotników wykazały interakcję farmakokinetyczną (PK)/farmakodynamiczną (PD) między klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/dawka podtrzymująca 75 mg) a omeprazolem (80 mg doustnie na dobę), powodującą zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu średnio o 46% i zmniejszenie maksymalnego hamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi średnio o 16%.

Zarówno z badań obserwacyjnych, jak i klinicznych, zgłaszano niespójne dane dotyczące klinicznych skutków tej interakcji PK/PD w odniesieniu do ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. W ramach środków 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. W odniesieniu do pozakonazolu oraz erlotynibu należy unikać ich jednoczesnego stosowania 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 powinny zostać przeprowadzone 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 takrolimusa w surowicy podczas jego równoczesnego stosowania z omeprazolem. Zaleca się dokładną kontrolę stężeń takrolimusa a także czynności nerek (klirensu kreatyniny), a dawkowanie takrolimusa powinno być dostosowywane zależnie od potrzeb.

Metotreksat

U niektórych pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu podczas równoczesnego stosowania z inhibitorami pompy protonowej. Podczas podawania metotreksatu w dużych dawkach może zająć konieczność 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 stosowanie długotrwałego leczenia.

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 1000 przypadków ekspozycji) wykazują brak niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu lub noworodka.

Omeprazol może być stosowany podczas ciąży.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka ludzkiego, jednak jest mało prawdopodobne, aby stosowany w dawkach terapeutycznych wpływał niekorzystnie na dziecko.

Wpływ na płodność

Badania na zwierzętach z mieszaniną racemiczną omeprazolu nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi omeprazolu (występującymi u 1-10% pacjentów) są: ból głowy, ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia oraz nudności/wymioty.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną rozplywną martwicę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) oraz ostrą uogólnioną osutką krostkową (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP) zgłaszano w związku z leczeniem omeprazolem (patrz punkt 4.4.).

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały odnotowane lub były podejrzewane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki.

Wymienione poniżej działania 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 prowadzić do hipokalcemii. Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią. |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Niezbyt często: | Bezsensowność |
| Rzadko: | Pobudzenie, splątanie, depresja |
| Bardzo rzadko: | Agresja, omamy |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często: | Ból głowy |
| Niezbyt często: | Zawroty głowy, parestezje, senność |
| Rzadko: | Zaburzenia smaku |
| Zaburzenia oka | |
| Rzadko: | Niewyraźne widzenie |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| Niezbyt często: | Zawroty głowy pochodzenia obwodowego |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Rzadko: | Skurcz oskrzeli |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Często: | Ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (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 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), polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) |
| Bardzo rzadko: | Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN) |

| | |
|--|--|
| Nieznaną: | Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4). |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Niezbyt często: | Złamanie kości biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4) |
| Rzadko: | Bóle stawów, bóle mięśni |
| Bardzo rzadko: | Oslabienie siły mięśniowej |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Rzadko: | Zapalenie cewkowo-śródmiaższowe nerek (mogące postępować do niewydolności nerek) |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Bardzo rzadko: | Ginekomastia |
| Zaburzenia ogólne oraz zmiany w miejscu podania | |
| Niezbyt często: | Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe |
| Rzadko: | Zwiększona potliwość |

W odosobnionych przypadkach u pacjentów krytycznie chorych otrzymujących omeprazol w postaci infuzji dożylnych, szczególnie w dużych dawkach, zgłaszano występowanie nieprzemijającego zaburzenia 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 jedynie 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 2 400 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 po ich ustąpieniu znaczących skutków klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyki pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, jest wyłącznie objawowe.

W ramach badań klinicznych podawano 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: Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC01

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 przy podawaniu jeden raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą i osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej – H⁺/K⁺-ATP-azy. Ten wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

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 żołądkowej jak po powtarzonym podawaniu doustnym dawki 20 mg, zalecana pierwsza dawka dożylna wynosi 40 mg. W wyniku podania takiej dawki dochodzi do natychmiastowego zmniejszenia kwaśności wewnątrz żołądkowej, 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 (wrzodem trawiennym), w tym z chorobą wrzodową dwunastnicy i żołądka. *H. pylori* jest ważnym czynnikiem w rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka (nieżyty żołądka). *H. pylori* 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.

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 omeprazolem opisywano nieco zwiększoną częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mają one charakter łagodny i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny, w tym także w wyniku stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczebność bakterii w żołądku, które występują normalnie w przewodzie pokarmowym. Leczenie lekami redukującymi wydzielanie kwasu może prowadzić do nieco większego ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* oraz *Campylobacter*, a w przypadku hospitalizowanych pacjentów także *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 neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem u niektórych pacjentów (zarówno dzieci, jak i dorosłych) obserwowano zwiększoną liczbę komórek ECL, prawdopodobnie związaną ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Uważa się, że wyniki 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), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, który powoduje powstanie głównego metabolitu występującego w osoczu - hydroksyomeprazolu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W wyniku wysokiego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami będącymi substratami dla CYP2C19. Jednakże, 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 enzymu CYP2C19 (osób metabolizujących szybko). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były większe, od 3 do 5 razy. Jednakże, z danych tych nie wynikają żadne konsekwencje odnośnie do dawkowania omeprazolu.

Wydalenie

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 30-40 l/h po podaniu dawki pojedynczej. Okres półtrwania omeprazolu w osoczu wynosi zwykle poniżej jednej godziny, zarówno po podaniu pojedynczej dawki jak i po 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 zaburzoną czynnością nerek.

Pacjenci w wieku podeszłym

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 jakiejkolwiek pojedynczej substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek

Disodu edetynian

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

Zamknięte opakowania: 2 lata

Sporządzony roztwór:

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną roztworu

- w okresie 12 godzin w temperaturze 25°C po sporządzeniu roztworu poprzez zmieszanie z roztworem chlorku sodowego 9 mg/ml (0,9%) do infuzji
- w okresie 6 godzin w temperaturze 25°C po sporządzeniu roztworu poprzez zmieszanie z roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być używany natychmiast po sporządzeniu, chyba że został przygotowany w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Sporządzony roztwór

Warunki przechowywania sporządzonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opral 40 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji w fiołkach wykonanych ze szkła bezbarwnego typu I o pojemności 10 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Opakowania:

5 fiołek po 40 mg

10 fiołek po 40 mg

50 fiołek po 40 mg

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Cała zawartość każdej fiołki 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, 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 infuzji z butelki lub worka do infuzji o pojemności 100 ml.
2. Wprowadzić tę objętość do fiołki 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 fiołki 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 wstrzykiwań w worku z roztworem do infuzji. Połączyć drugi koniec igły z fiołką zawierającą liofilizowany omeprazol.
2. Rozpuścić omeprazol poprzez pompowanie roztworu do infuzji w jedną i w drugą stronę między workiem z roztworem do infuzji a fiołką.
3. Upewnić się, że cała ilość omeprazolu uległa rozpuszczeniu.

Sporządzony roztwór powinien być praktycznie wolny od widocznych cząstek.

Roztwór do infuzji musi zostać podany drogą infuzji dożylną w czasie 20-30 minut.

Wszelka niewykorzystana ilość produktu lub zbędne materiały powinny zostać zutylizowane w sposób zgodny z lokalnie obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27917

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.09.2024 r.