

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omeprazol Polpharma 40 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem pro infuzní roztok obsahuje 42,6 mg sodné soli omeprazolu odpovídající 40 mg omeprazolu.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml infuzního roztoku 0,426 mg sodné soli omeprazolu odpovídající 0,40 mg omeprazolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek pro infuzi)

Bílý až téměř bílý, homogenní, porézní lyofilizovaný prášek.

Interval pH v glukóze je přibližně 8,9-9,5 a v chloridu sodném 0,9% přibližně 9,3-10,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Omeprazol Polpharma pro intravenózní použití je indikován v následujících případech jako alternativa k perorální léčbě:

Dospělí

- Léčba duodenálních vředů.
- Prevence relapsu duodenálních vředů.
- Léčba žaludečních vředů.
- Prevence relapsu žaludečních vředů.
- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u vředové choroby gastroduodena v kombinaci s vhodnými antibiotiky.
- Léčba žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID.
- Prevence žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů.
- Léčba refluxní ezofagitidy.
- Dlouhodobá léčba pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou.
- Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu.
- Léčba Zollingerova-Ellisonova syndromu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Alternativa k perorální léčbě

U pacientů, kde není vhodná perorální léčba, se doporučuje podávat přípravek Omeprazol Polpharma 40 mg jednou denně. U pacientů se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem se doporučuje podat úvodní dávku 60 mg i.v. denně. Při potřebě vyššího dávkování je třeba dávku upravit individuálně. Pokud je nutné podávat vyšší dávky než 60 mg denně, doporučuje se dávku rozdělit do dvou denních dávek.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být denní dávka 10-20 mg dostatečná (viz bod 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Zkušenosti s podáváním přípravku Omeprazol Polpharma pro intravenózní podání dětem jsou omezené.

Způsob podání

Omeprazol Polpharma se podává jako intravenózní infuze po dobu 20-30 minut.

Návod na rekonstituci přípravku před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na omeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Omeprazol se nesmí, podobně jako jiné inhibitory protonové pumpy (PPIs), podávat současně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění pro použití

V přítomnosti jakéhokoli varovného příznaku, jako je např. významná ztráta tělesné hmotnosti z nejasných příčin, opakované zvracení, dysfagie, hematemeza nebo meléna, a při podezření na žaludeční vřed, či jeho přítomnosti, je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba může zmírňovat příznaky onemocnění a pozdržet stanovení diagnózy.

Souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné podávání atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy považováno za nevyhnutelné, doporučuje se provádět pečlivé klinické monitorování (tj. virová nálož) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg a 100 mg ritonaviru; dávka 20 mg omeprazolu nemá být překračována.

Omeprazol, stejně jako všechny léčivé přípravky inhibující sekreci žaludeční kyseliny, může snižovat absorpci vitamínu B12 (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. Tuto okolnost je třeba mít na paměti u pacientů se sníženými tělesnými zásobami nebo rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B12 při dlouhodobé léčbě.

Omeprazol inhibuje CYP2C19. Když se zahajuje nebo ukončuje léčba omeprazolem, je třeba brát v úvahu možnost interakcí s léčivými přípravky metabolizovanými CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidoogrelem a omeprazolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. K prevenci tohoto rizika se nedoporučuje souběžné podávání omeprazolu a klopidoogrelu.

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně také *Clostridium difficile* (viz bod 5.1).

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, byly hlášeny případy závažné hypomagnezemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezemie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba inhibitorem protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnéziem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými léčivými přípravky, které mohou působit hypomagnezemií (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné, byly v souvislosti s léčbou omeprazolem hlášeny velmi vzácně či vzácně.

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko zlomenin o 10-40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být léčeni v souladu s platnými klinickými doporučenými postupy a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení přípravku Omeprazol Polpharma. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i při použití jiných inhibitorů protonové pumpy.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Omeprazol Polpharma přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitorem protonové pumpy.

Porucha renální funkce

U pacientů užívajících omeprazol byl pozorován výskyt akutní tubulointersticiální nefritidy (TIN), která se může objevit kdykoli během léčby omeprazolem (viz bod 4.8). Akutní tubulointersticiální nefritida může progredovat až do renálního selhání.

V případě podezření na TIN má být podávání omeprazolu přerušeno a okamžitě zahájena příslušná léčba.

Podobně jako u každé dlouhodobé léčby, zvláště pokud doba léčby přesahuje 1 rok, mají být pacienti pravidelně kontrolováni.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Celý obsah injekční lahvičky je třeba rozpustit a naředit – viz bod 6.6. Jakýkoli sodík přítomný v ředícím přípravku má být vzat v úvahu při výpočtu celkového obsahu sodíku v připraveném ředění. Podrobné informace o obsahu sodíku v ředícím přípravku naleznete v informacích o přípravku poskytnutých výrobcem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv omeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Léčivé látky s absorpcí závislou na pH

Snížená žaludeční acidita v průběhu léčby omeprazolem může zvyšovat nebo snižovat absorpci léčivých látek s absorpcí závislou na žaludečním pH.

Nelfinavir, atazanavir

Plazmatické koncentrace nelfinaviru a atazanaviru se snižují při souběžném podávání omeprazolu.

Souběžné podávání omeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz bod 4.3). Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrnou expozici nelfinaviru o asi 40 % a průměrná expozice farmakologicky aktivnímu metabolitu M8 byla snížena o přibližně 75–90 %. Interakce může zahrnovat i inhibici CYP2C19.

Souběžné podávání omeprazolu a atazanaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4). Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k 75% snížení expozice atazanaviru. Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci vlivu omeprazolu na expozici atazanaviru. Současné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo ke snížení expozice atazanaviru o asi 30 % ve srovnání s podáním atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně.

Digoxin

Souběžné podávání omeprazolu (20 mg denně) a digoxinu zdravým dobrovolníkům zvýšilo biologickou dostupnost digoxinu o 10 %. Vzácně byla hlášena toxicita digoxinu. Je třeba opatrnosti, pokud je omeprazol podáván ve vysokých dávkách starším pacientům. Monitorování terapeutických hladin digoxinu má být v těchto případech zintenzivněno.

Klopidogrel

Výsledky ze studií na zdravých dobrovolnících ukázaly farmakokinetickou/farmakodynamickou interakci mezi klopidogrelem (300 mg zahajovací dávka/75 mg denně jako udržovací dávka) a omeprazolem (80 mg denně perorálně), což mělo za následek sníženou expozici aktivního metabolitu klopidogrelu v průměru o 46 % a sníženou maximální inhibici agregace krevních destiček (indukovanou ADP) v průměru o 16 %.

Z observačních a klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje klinicky závažných kardiovaskulárních příhod ve vztahu k těmto farmakokinetickým/farmakodynamickým interakcím. Současné užívání omeprazolu a klopidogrelu se proto z preventivních důvodů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Jiné léčivé látky

Absorpce posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významně snížena, a tedy klinická účinnost může být ovlivněna. V případě posakonazolu a erlotinibu je třeba se souběžnému podávání vyhnout.

Léčivé látky metabolizované CYP2C19

Omeprazol je středně silným inhibitorem CYP2C19, hlavního enzymu v metabolismu omeprazolu. Metabolismus současně podávaných léčivých látek metabolizovaných CYP2C19 může být tedy snížen

a systémová expozice těmto látkám zvýšena. Příklady takových látek jsou R-warfarin a jiní antagonisté vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoin.

Cilostazol

Omeprazol v dávce 40 mg podávaný zdravým dobrovolníkům ve zkřížené studii zvyšoval hodnotu C_{max} a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 % a hodnoty jednoho z aktivních metabolitů o 29 %, resp. 69 %.

Fenytoin

Doporučuje se monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu v průběhu prvních dvou týdnů po zahájení léčby omeprazolem a pokud je upravována dávka fenytoinu. Monitorování a úprava dávky je nutná po ukončení léčby omeprazolem.

Neznámý mechanismus

Sachinavir

Souběžné podávání omeprazolu a sachinaviru/ritonaviru vedlo k zvýšení plazmatických koncentrací sachinaviru o asi 70 % spojené s dobrou tolerancí HIV pozitivními pacienty.

Takrolimus

Souběžné podávání omeprazolu vedlo ke zvýšení sérových koncentrací takrolimu. Na místě je zesílené monitorování koncentrací takrolimu a renálních funkcí (clearance kreatininu), pokud je nutné, je třeba upravit dávkování takrolimu.

Methotrexát

U některých pacientů byly zjištěny zvýšené hladiny methotrexátu, pokud byl methotrexát podáván současně s inhibitory protonové pumpy. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba zvážit dočasné přerušení léčby omeprazolem.

Vliv jiných léčivých látek na farmakokinetiku omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Vzhledem k tomu, že omeprazol je metabolizován CYP2C19 a CYP3A4, léčivé látky známé jako inhibitory CYP2C19 nebo CYP3A4 (např. klarithromycin a vorikonazol) mohou zvyšovat sérové koncentrace omeprazolu snížením rychlosti metabolismu omeprazolu. Souběžná léčba vorikonazolem vedla k více než zdvojnásobení expozice omeprazolu. Vzhledem k tomu, že vysoké dávky omeprazolu byly dobře tolerovány, není obecně nutné upravovat dávku omeprazolu. O úpravě dávky je však třeba uvažovat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, a pokud je indikována dlouhodobá léčba.

Induktory CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Léčivé látky známé jako induktory CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo obou (např. rifampicin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat sérové koncentrace omeprazolu zvýšením rychlosti metabolismu omeprazolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Výsledky tří prospektivních epidemiologických studií (více než 1 000 ukončených těhotenství) ukazují, že omeprazol nemá nežádoucí účinky na průběh těhotenství nebo na zdraví plodu a novorozence. Omeprazol lze užívat v průběhu těhotenství.

Kojení

Omeprazol je vylučován do mateřského mléka, ale je nepravděpodobné, že by ovlivňoval kojené dítě při užívání doporučených dávek.

Fertilita

Studie na zvířatech s racemickou směsí omeprazolu nenaznačují účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Omeprazol Polpharma pravděpodobně neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se objevit nežádoucí účinky jako závrať a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Pokud se objeví, pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky (1-10 % pacientů) jsou bolest hlavy, bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost a nauzea/zvracení.

V souvislosti s léčbou omeprazolem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.4).

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu klinického hodnocení s omeprazolem a v období po uvedení na trh. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle frekvencí a tříd orgánových systémů (SOC).

Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté (≥ 10), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

SOC/frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné:	Leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné:	Agranulocytóza, pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Vzácné:	Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné:	Hyponatremie
Není známo:	Hypomagnezemie; závažná hypomagnezemie může mít za následek hypokalcemii. Hypomagnezemie může také být spojena s hypokalemií.
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Insomnie
Vzácné:	Agitovanost, zmatenost, deprese
Velmi vzácné:	Agresivita, halucinace
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Závrať, parestezie, somnolence
Vzácné:	Poruchy chuti
Poruchy oka	
Vzácné:	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Vertigo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné:	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)
Vzácné:	Sucho v ústech, stomatitida, gastrointestinální kandidóza, mikroskopická kolitida

Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní
Velmi vzácné:	Selhání jater, encefalopatie u pacientů s preexistující poruchou jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté:	Dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka
Vzácné:	Alopecie, fotosenzitivita, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Velmi vzácné:	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Není známo:	Subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté:	Zlomeniny celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů. (viz bod 4.4)
Vzácné:	Bolest kloubů, bolest svalů
Velmi vzácné:	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné:	Tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do renálního selhání)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné:	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Malátnost, periferní edémy
Vzácné:	Zvýšené pocení

Ireverzibilní poškození zraku bylo hlášeno v ojedinělých případech kriticky nemocných pacientů, kterým byla podávána intravenózní injekce omeprazolu, zvláště ve vysokých dávkách, kauzální vztah však nebyl prokázán.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Existují pouze omezené informace o vlivu předávkování omeprazolem u člověka. V literatuře je popsána aplikace dávek až 560 mg a výjimečně byly hlášeny případy, kdy jednotlivá perorální dávka dosáhla až 2 400 mg omeprazolu (tj. 120násobně vyšší než obvyklá doporučená jednotlivá dávka). Byla hlášena nauzea, zvracení, závrť, bolest břicha, průjem a bolest hlavy. Ojediněle byla popisována apatie, deprese a zmatenost.

Příznaky předávkování byly přechodné a nebyly hlášeny žádné závažné klinické následky předávkování. Rychlost eliminace farmaka u vyšších dávek (kinetika prvního řádu) zůstává nezměněna. Léčba, pokud je třeba, je symptomatická.

V průběhu klinického hodnocení byly podávány intravenózní dávky až 270 mg za den a až 650 mg v průběhu tří dnů bez nežádoucích účinků závislých na dávce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC01

Mechanismus účinku

Omeprazol, racemická směs dvou enantiomerů, snižuje vysoce selektivním mechanismem sekreci žaludeční kyseliny. Omeprazol je specifickým inhibítozem protonové pumpy v parietální buňce. Účinkuje rychle a reverzibilní kontroly sekrece žaludeční kyseliny lze dosáhnout při podávání jednou denně.

Omeprazol je slabou bází a je koncentrován a konvertován na aktivní formu ve vysoce kyselém prostředí intracelulárních kanálků parietální buňky. Zde inhibuje enzym $H^+/K^+-ATPázu$ (protonovou pumpu). Tento účinek na konečný stupeň tvorby žaludeční kyseliny je závislý na dávce a umožňuje vysoce účinnou inhibici jak bazální, tak stimulované sekrece žaludeční kyseliny bez ohledu na vyvolávající podnět.

Farmakodynamické účinky

Všechny farmakodynamické účinky lze vysvětlit účinkem omeprazolu na sekreci žaludeční kyseliny.

Účinek na sekreci žaludeční kyseliny

Intravenózní podání omeprazolu vyvolává u člověka na dávce závislou inhibici sekrece žaludeční kyseliny. Aby bylo ihned dosaženo podobného účinku jako po opakovaném podání perorální dávky 20 mg omeprazolu, doporučuje se podat úvodní dávku 40 mg omeprazolu intravenózně. To se projeví okamžitým snížením žaludeční acidity a průměrným snížením 24hodinové žaludeční acidity o asi 90 % po podání intravenózní injekce i intravenózní infuze.

Inhibice sekrece žaludeční kyseliny je závislá na ploše pod křivkou plazmatických koncentrací omeprazolu v závislosti na čase (AUC) a nikoliv na aktuální plazmatické koncentraci v daném čase.

V průběhu léčby omeprazolem nebyl pozorován vznik tachyfyaxe.

*Účinek na *H. pylori**

Výskyt infekce *H. pylori* je vázán na vředovou chorobu gastroduodena, včetně duodenálních a žaludečních vředů. *H. pylori* je hlavní příčinou rozvoje gastritidy. *H. pylori* je spolu se žaludeční kyselinou nejdůležitějším faktorem v rozvoji vředové choroby gastroduodena. *H. pylori* je hlavním faktorem v patogenezi atrofické gastritidy, která je asociována se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu žaludku.

Eradikace *H. pylori* kombinací omeprazolu a antimikrobiálních látek je spojena s rychlým hojením a dlouhodobou remisí peptických vředů.

Další účinky mající vztah k inhibici sekrece žaludeční kyseliny

V průběhu dlouhodobé léčby byl hlášen poněkud vyšší výskyt žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem účinné inhibice sekrece žaludeční kyseliny, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

Snížená kyselost žaludečního obsahu, vyvolaná jakýmkoliv vlivem včetně inhibitorů protonové pumpy, má za následek zvýšení počtu bakterií normálně přítomných v gastrointestinálním traktu. Léčba přípravky snižujícími sekreci žaludeční kyseliny může mít za následek mírně zvýšené riziko gastrointestinálních infekcí např. rodu *Salmonella* nebo *Campylobacter* a, u hospitalizovaných pacientů, případně také *Clostridium difficile*.

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

Zvýšený počet ECL buněk pozorovaný u některých pacientů (dětí i dospělých) v průběhu dlouhodobé léčby omeprazolem možná souvisí se zvýšením hladiny sérového gastrinu. Tyto nálezy jsou považovány za klinicky bezvýznamné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem u zdravých jedinců je asi 0,3 l/kg tělesné hmotnosti. Omeprazol se z 97 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Omeprazol je úplně metabolizován enzymovým systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu je vázána na polymorfne exprimovanou izoformu CYP2C19 zodpovědnou za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavního metabolitu v plazmě. Zbývající část je vázána na jinou specifickou izoformu, CYP3A4, zodpovědnou za tvorbu omeprazol sulfonu. Následkem vysoké afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál pro kompetitivní inhibici a metabolickou interakci typu léčivo-léčivo s jinými substráty pro CYP2C19. V důsledku nízké afinity k CYP3A4 však nemá omeprazol potenciál inhibovat metabolismus jiných substrátů pro CYP3A4. Omeprazol navíc nemá inhibiční účinek na hlavní izoenzymy CYP.

Asi 3 % bělošské populace a 15-20 % asijské populace nemá funkční enzym CYP2C19 a označují se jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus omeprazolu katalyzován pravděpodobně CYP3A4. Po opakovaném podání dávky 20 mg omeprazolu jednou denně byla průměrná hodnota AUC u pomalých metabolizátorů 5 až 10násobně vyšší než u jedinců s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné maximální plazmatické koncentrace byly také vyšší, 3 až 5násobně. Tato zjištění nemají vliv na dávkování omeprazolu.

Eliminace

Celková plazmatická clearance po jednorázovém podání je přibližně 30–40 l/h. Plazmatický eliminační poločas omeprazolu je obvykle kratší než jedna hodina jak po jednorázovém podání, tak po opakovaném podání jednou denně. Omeprazol je z plazmy zcela eliminován před podáním další dávky a není zde tendence ke kumulaci při podání jednou denně. Téměř 80 % podané dávky je vyloučeno močí ve formě metabolitů a zbytek stolicí, přičemž hlavní podíl je do stolice vylučován se žlučí.

Linearita/nelinearita

Hodnota AUC omeprazolu se zvyšuje po opakovaném podání. Tento vzestup je závislý na dávce a výsledkem je nelineární závislost AUC na dávce po opakovaném podání. Tato časová a dávková závislost je důsledkem sníženého efektu prvního průchodu játry a systémové clearance pravděpodobně způsobené inhibicí CYP2C19 omeprazolem a/nebo metabolitem omeprazolu (např. sulfonem). Nebylo prokázáno, že by kterýkoliv z metabolitů měl vliv na sekreci žaludeční kyseliny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je ovlivněn metabolismus omeprazolu, což vede ke zvýšení AUC. Nebyla prokázána tendence ke kumulaci omeprazolu při podávání jednou denně.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nedochází ke změně farmakokinetiky omeprazolu, včetně systémové biologické dostupnosti a rychlosti eliminace.

Starší pacienti

U starších pacientů (75-79 let) je rychlost metabolismu omeprazolu poněkud snížena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V dlouhodobých studiích u laboratorních potkanů, kterým byl celoživotně podáván omeprazol, byla pozorována hyperplazie ECL buněk a výskyt karcinoidů žaludku. Tyto změny jsou výsledkem navozené dlouhodobé hypergastrinémie v důsledku inhibice sekrece žaludeční kyseliny.

Podobné nálezy byly učiněny při podávání antagonistů H₂-receptorů, inhibitorů protonové pumpy a po částečné resekci žaludečního fundu. Tyto změny tedy nejsou způsobeny žádným konkrétním léčivem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný

Dihydrát dinatrium-edetátu

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nelze mísit s jinými léčivými přípravky, kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené balení: 2 roky.

Rekonstituovaný roztok:

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána

- na 12 hodin při teplotě do 25 °C, pokud bylo k přípravě infuzního roztoku použito NaCl 9 mg/ml (0,9%) roztoku
- na 6 hodin při teplotě do 25 °C, pokud bylo k přípravě infuzního roztoku použito 5% roztoku glukózy

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud nebyl rekonstituován za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek pro infuzní roztok:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičky uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný přípravek:

Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Omeprazol Polpharma prášek pro infuzní roztok je dodáván v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla (třída I) o objemu 10 ml uzavřených chlorbutylovou pryžovou zátkou a zapečetěných hliníkovým odtrhovacím uzávěrem.

Velikost balení:

5 injekčních lahviček x 40 mg

10 injekčních lahviček x 40 mg
50 injekčních lahviček x 40 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Celý obsah jedné injekční lahvičky je nutné rozpustit v přibližně 5 ml a ihned poté naředit do 100 ml. Musí se použít infuzní roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzní roztok glukózy 50 mg/ml (5%).

Stabilita omeprazolu je ovlivňována pH infuzního roztoku, a proto se k ředění nesmí používat jiné infuzní roztoky nebo jiná množství infuzních roztoků.

Příprava

1. Z infuzní lahve nebo vaku o objemu 100 ml se do injekční stříkačky natáhne 5 ml infuzního roztoku.
2. Roztok z injekční stříkačky se přidá k lyofilizovanému omeprazolu. Injekční lahvička se protřepá tak, aby se vše omeprazol rozpustil.
3. Vzniklý roztok se nasaje zpět do injekční stříkačky.
4. Roztok se injekční stříkačkou převede zpět do infuzního vaku nebo lahve.
5. Postup v bodech 1-4 se opakuje tak, aby se vše omeprazol zcela převedl z injekční lahvičky do infuzního vaku nebo lahve.

Alternativní způsob přípravy infuzního roztoku ve flexibilních obalech

1. Použije se oboustranná přenosová jehla. Jeden konec se upevní do místa portu infuzního vaku, opačný konec do injekční lahvičky s lyofilizovaným omeprazolem.
2. Omeprazol se rozpustí opakovaným přepouštěním infuzního roztoku do injekční lahvičky a zpět do infuzního vaku.
3. Ujistěte se, že vše omeprazol je rozpuštěn.

Roztok po rekonstituci má být prakticky prostý viditelných částic.

Infuzní roztok je třeba podat jako intravenózní infuzi po dobu 20-30 minut.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

09/012/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8. 6. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 6. 2023