

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Omeprazol Noridem 40 mg prášok na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg omeprazolu (42,6 mg vo forme sodnej soli omeprazolu). Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml roztoku 0,4 mg omeprazolu (0,426 mg vo forme sodnej soli omeprazolu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.  
Biely až takmer biely prášok

Rozsah pH po rozpustení a zriedení 0,9 % roztokom chloridu sodného je 9,3 – 10,3. Interval pH po rozpustení a zriedení 5 % roztokom glukózy je 8,5 – 9,5.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Omeprazol Noridem na intravenózne použitie je indikovaný dospelým ako alternatíva k perorálnej liečbe pri nasledujúcich indikáciách:

- liečba vredov dvanástnika.
- prevencia relapsu vredov dvanástnika.
- liečba vredov žalúdka.
- prevencia relapsu vredov žalúdka.
- v kombinácii s vhodnými antibiotikami na eradikáciu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri peptickej vredovej chorobe.
- liečba vredov žalúdka a dvanástnika spôsobených užívaním nesteroidových antiflogistík (NSAID).
- prevencia vzniku vredov žalúdka a dvanástnika spôsobených užívaním nesteroidových antiflogistík (NSAID) u rizikových pacientov.
- liečba refluxnej ezofagitídy.
- dlhodobá liečba pacientov s vyliečenou refluxnou ezofagitídou.
- liečba symptomatickej gastroezofageálnej refluxnej choroby.
- liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Alternatíva k perorálnej liečbe*

U pacientov, u ktorých použitie perorálnych liekov nie je vhodné, sa odporúča používať Omeprazol Noridem 40 mg jedenkrát denne i.v. U pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom je odporúčaná úvodná dávka Omeprazolu Noridem podávaného intravenózne 60 mg denne. Môže byť

potrebné podávať vyššie denné dávky a dávka sa má upraviť individuálne. Ak dávka presiahne 60 mg denne, má sa rozdeliť a podať dvakrát denne.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť dostačujúca denná dávka 10 – 20 mg (pozri časť 5.2).

##### *Starší (> 65 rokov)*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Existuje len obmedzená skúsenosť s používaním Omeprazolu Noridem na intravenózne použitie u detí.

#### Spôsob podávania

Omeprazol Noridem sa má podávať vo forme intravenózne infúzie počas 20 – 30 minút.

Návod na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na omeprazol, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Omeprazol, podobne ako iné inhibítory protónovej pumpy (PPI), sa nesmie užívať súbežne s nelfinavirom (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Ak sa objavia akékoľvek varovné príznaky (napr. výrazná neúmyselná strata telesnej hmotnosti, opakované vracanie, dysfágia, hemateméza alebo meléna) a pri podozrení alebo zistení vredu žalúdka sa má vylúčiť možnosť malignity, pretože liečba môže zmierniť symptómy a oneskoriť tak diagnostiku.

Súbežné podávanie atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je kombinácia atazanaviru s inhibítorom protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa dôkladné klinické sledovanie (napr. vírusová záťaž) v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru. Dávka omeprazolu 20 mg sa nemá presiahnuť.

Omeprazol, ako všetky liečivá zabraňujúce tvorbe kyseliny, môže znížiť absorpciu vitamínu B12 (kyanokobalamín) z dôvodu hypo- alebo achlórhydrie. Toto sa má vziať do úvahy pri dlhodobej liečbe pacientov so zníženou telesnou zásobou alebo rizikovými faktormi pre zníženie absorpcie vitamínu B12.

Omeprazol je inhibítor enzýmu CYP2C19. Na začiatku a konci liečby omeprazolom sa má zvážiť možnosť vzniku interakcií s liečivami metabolizovanými prostredníctvom enzýmu CYP2C19. Interakcia sa pozorovala medzi klopidogrelom a omeprazolom (pozri časť 4.5). Klinický význam tejto interakcie nie je jasný. Preto preventívne sa má zabrániť súbežnému použitiu omeprazolu a klopidogrelu.

Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií, ako sú infekcie spôsobené baktériami *Salmonella* a *Campylobacter*, a u hospitalizovaných pacientov pravdepodobne tiež *Clostridium difficile* (pozri časť 5.1).

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy, ako je omeprazol, najmenej počas troch mesiacov a vo väčšine prípadov počas jedného roka, sa hlásila závažná hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie ako únava, tetánie, delírium, záchvaty, závrat a ventrikulárna arytmia, ale na začiatku nemusia byť pozorovateľné a môžu sa prehliadnúť. U väčšiny postihnutých pacientov došlo k zlepšeniu hypomagneziémie a po doplnení horčička a vysadení inhibítorov protónovej pumpy.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá dlhodobá liečba, alebo ktorí užívajú inhibítory protónovej pumpy s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú lekári zvážiť stanovenie hladín horčička pred liečbou inhibítormi protónovej pumpy a pravidelne počas liečby.

Závažné kožné reakcie (*SCAR, severe cutaneous adverse reactions*), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (*AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis*), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, boli v kombinácii s liečbou omeprazolom hlásené veľmi zriedkavo.

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomenín bedrovej kosti, zápästia a chrbtice, predovšetkým u starších pacientov alebo pri výskyte iných známych rizikových faktorov. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomeniny o 10 – 40 %. Časť tohto zvýšenia môže byť spôsobená inými rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom osteoporózy majú byť pod lekárskej dohľadom podľa súčasných klinických požiadaviek a majú mať zabezpečený adekvátny príjem vitamínu D a vápnika.

*Subakútny kožný lupus erythematosus (SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus)*

Inhibítory protónovej pumpy sú spájané s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie lieku Omeprazol Noridem. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítormi protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

*Interferencia s laboratórnymi testami*

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Aby sa zabránilo tejto interferencii, liečba omeprazolom sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred vykonaním meraní CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti po prvom meraní k referenčnému rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítormi protónovej pumpy.

*Poškodenie obličiek*

Akútna tubulointerstiálna nefritída (TIN) sa pozorovala u pacientov užívajúcich omeprazol a môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby omeprazolom (pozri časť 4.8). Akútna tubulointerstiálna nefritída môže progredovať do zlyhania obličiek.

Omeprazol sa má vysadiť v prípade podozrenia na TIN a ihneď sa má začať vhodná liečba.

Podobne ako počas každej dlhodobej liečby, najmä ak trvá dlhšie ako 1 rok, je potrebné pacientov pravidelne sledovať.

*Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Účinky omeprazolu na farmakokinetiku iných liečiv

#### Liečivá s absorpciou závislou od pH

Znížená vnútrožalúdočková acidita počas liečby omeprazolom môže zvýšiť alebo znížiť absorpciu liečiv, ktorých absorpcia je závislá od pH žalúdka.

#### *Nelfinavir, atazanavir*

V prípade súbežného podávania s omeprazolom sú plazmatické hladiny nelfinaviru a atazanaviru znížené.

Súbežné podávanie omeprazolu s nelfinavirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) znížilo priemernú expozíciu nelfinaviru približne o 40 % a priemerná expozícia farmakologicky aktívneho metabolitu M8 bola znížená približne o 75 – 90 %. Interakcia môže zahŕňať aj inhibíciu enzýmu CYP2C19.

Súbežné podávanie omeprazolu s atazanavirom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg viedlo u zdravých dobrovoľníkov k 75 % zníženiu expozície atazanaviru. Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nevykompenzovalo vplyv omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súbežné podávanie omeprazolu (20 mg jedenkrát denne) s atazanavirom 400 mg/ritonavir 100 mg viedlo u zdravých dobrovoľníkov k približne 30 % zníženiu expozície atazanaviru v porovnaní s atazanavirom 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne.

#### *Digoxín*

Pri súbežnej liečbe omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom sa u zdravých jedincov zvýšila biologická dostupnosť digoxínu o 10 %. Toxicita digoxínu sa hlásila zriedkavo. Avšak opatnosť sa odporúča pri podávaní vysokých dávok omeprazolu starším pacientom. Terapeutické monitorovanie digoxínu sa má v tom čase zintenzívniť.

#### *Klopidogrel*

Výsledky štúdií u zdravých jedincov preukázali farmakokinetickú (FK)/farmakodynamickú (FD) interakciu medzi klopidogrelom (300 mg nasycovacia dávka/75 mg denná udržiavacia dávka) a omeprazolom (80 mg perorálne denne) s následným znížením expozície aktívneho metabolitu klopidogrelu v priemere o 46 % a znížením maximálnej inhibície (indukovanej ADP) agregácie krvných doštičiek v priemere o 16 %.

V oboch pozorovacích a klinických štúdiách sa zaznamenali nekonzistentné údaje týkajúce sa klinických dôsledkov tejto FK/FD interakcie omeprazolu z hľadiska závažných kardiovaskulárnych udalostí. Z preventívnych dôvodov sa súbežné podávanie omeprazolu a klopidogrelu neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Iné liečivá*

Absorpcia posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itrakonazolu je signifikantne znížená a tak klinická účinnosť môže byť zhoršená. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu s posakonazolom a erlotinibom.

#### Liečivá metabolizované prostredníctvom CYP2C19

Omeprazol je stredne silný inhibítor enzýmu CYP2C19, ktorý je hlavným enzýmom metabolizujúcim omeprazol. Preto môže byť metabolizmus súbežne podávaného liečiva, ktoré je taktiež metabolizované prostredníctvom enzýmu CYP2C19, spomalený a systémová expozícia týchto liečiv zvýšená. Medzi takéto liečivá patria R-warfarín a iné antagonisty vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoín.

### *Cilostazol*

Omeprazol, ktorý sa podával v 40 mg dávkach zdravým jedincom v skríženej štúdií, zvyšoval  $C_{max}$  cilostazolu o 18 % a AUC cilostazolu o 26 % a  $C_{max}$  jedného jeho aktívneho metabolitu o 29 % a AUC o 69 %.

### *Fenytoín*

Sledovanie plazmatických koncentrácií fenytoínu sa odporúča počas prvých dvoch týždňov po začatí liečby omeprazolom a ak dôjde k úprave dávky fenytoínu, sledovanie a ďalšia úprava dávky je potrebná po ukončení liečby omeprazolom.

### Neznámy mechanizmus

#### *Sakvinavir*

Súbežné podávanie omeprazolu so sachinavirom/ritonavikom viedlo k približne 70 % nárastu plazmatických hladín sachinaviru spojeného s dobrou znášanlivosťou u pacientov infikovaných HIV.

#### *Takrolimus*

Pri súbežnom podaní omeprazolu sa zaznamenalo zvýšenie sérových hladín takrolimu. Má sa posilniť sledovanie koncentrácií takrolimu ako aj funkcia obličiek (klírens kreatinínu) a v prípade potreby sa má dávka takrolimu upraviť.

#### *Metotrexát*

Pri podávaní metotrexátu spolu s inhibítormi protónovej pumpy sa hladiny metotrexátu u niektorých pacientov zvýšili. Pri podávaní vysokých dávok metotrexátu môže byť potrebné zvážiť dočasné vysadenie omeprazolu.

### Účinky iných liečiv na farmakokinetiku omeprazolu

#### *Inhibitory enzýmov CYP2C19 a/alebo CYP3A4*

Nakoľko sa omeprazol metabolizuje prostredníctvom CYP2C19 a CYP3A4, liečivá, o ktorých je známe, že inhibujú CYP2C19 alebo CYP3A4 (ako je klaritromycín a vorikonazol), môžu viesť k zvýšeniu hladín omeprazolu v sére spomalením metabolizmu omeprazolu. Súbežná liečba vorikonazolom viedla k viac ako dvojnásobnému zvýšeniu expozície omeprazolu. Keďže vysoké dávky omeprazolu boli dobre tolerované, úprava dávkovania omeprazolu sa zvyčajne nevyžaduje. Úprava dávkovania sa má však zvážiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a v prípade, že je indikovaná dlhodobá liečba.

#### *Induktory enzýmov CYP2C19 a/alebo CYP3A4*

Liečivá, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy CYP2C19 a CYP3A4 alebo obidva (ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný), môžu spôsobovať zníženie sérových hladín omeprazolu zrýchlením metabolizmu omeprazolu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Výsledky troch prospektívnych epidemiologických štúdií (viac ako 1000 prípadov expozície) nepoukazujú na žiadne nepriaznivé účinky omeprazolu na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Omeprazol sa môže užívať počas gravidity.

### Dojčenie

Omeprazol sa vylučuje do materského mlieka, avšak pri použití terapeutických dávok je ovplyvnenie dieťaťa nepravdepodobné.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách s racemickou zmesou omeprazolu nenaznačujú vplyv na fertilitu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je nepravdepodobné, že by Omeprazol Noridem ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môžu sa objaviť nežiaduce reakcie ako sú závraty a poruchy zraku (pozri časť 4.8). Ak sa objavia, pacient nemá viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky (1 – 10 % pacientov) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, zápcha, hnačka, plynatosť a nauzea/vracanie.

Závažné kožné reakcie (SCARs), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) boli hlásené v kombinácii s liečbou omeprazolom (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V programe klinických štúdií a po uvedení lieku na trh sa vyskytli alebo sa objavilo podozrenie na nasledujúce nežiaduce reakcie. Žiadne z nich neboli závislé od dávky. Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a podľa tried orgánových systémov (*system organ class, SOC*).

Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

zriedkavé ( $> 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

SOC/frekvencia	Nežiaduca reakcia
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Zriedkavé:	Leukopénia, trombocytopénia
Veľmi zriedkavé:	Agranulocytóza, pancytopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Zriedkavé:	Hypersenzitívne reakcie, napr. horúčka, angioedém a anafylaktická reakcia/šok
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Zriedkavé:	Hyponatriémia
Neznáme:	Hypomagneziémia, závažná hypomagneziémia môže viesť k hypokalcémii. Hypomagneziémia sa môže spájať aj s hypokaliémiou.
<b>Psychické poruchy</b>	
Menej časté:	Nespavosť
Zriedkavé:	Nepokoj, zmätenosť, depresia.
Veľmi zriedkavé:	Agresivita, halucinácie.
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závraty, parestézia, somnolencia
Zriedkavé:	Poruchy vnímania chuti
<b>Poruchy oka</b>	
Zriedkavé:	Rozmazané videnie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Menej časté:	Vertigo
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	

Zriedkavé:	Bronchospazmus
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	Abdominálna bolesť, zápcha, hnačka, plynatosť, nauzea/vracanie, glandulárne polypy fundu (benígne)
Zriedkavé:	Sucho v ústach, stomatitída, gastrointestinálna kandidóza
Neznáme:	Mikroskopická kolitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Menej časté:	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov
Zriedkavé:	Hepatitída so žltackou alebo bez nej
Veľmi zriedkavé:	Zlyhanie pečene, encefalopatia u pacientov s ochorením pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté:	Dermatitída, pruritus, vyrážka, urtikária
Zriedkavé:	Alopécia, fotosenzitivita, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Veľmi zriedkavé:	Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Neznáme:	Subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Menej časté:	Zlomenina bedrovej kosti, zápästia alebo chrbtice (pozri časť 4.4)
Zriedkavé:	Artralgia, myalgia
Veľmi zriedkavé:	Svalová slabosť
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Zriedkavé:	Tubulointerstiálna nefritída (s možnou progresiou do zlyhania obličiek)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Veľmi zriedkavé:	Gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Menej časté	Malátnosť, periférny edém
Zriedkavé:	Zvýšené potenie

V ojedinelých prípadoch bolo u vážne chorých pacientov, ktorí dostávali vnútrožilovú infúziu omeprazolu, hlásené nevratné poškodenie zraku, najmä pri vysokých dávkach, avšak kauzálny vzťah sa nepreukázal.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

Existujú len obmedzené informácie o účinkoch predávkovania omeprazolom u ľudí. V literatúre boli popísané dávky až do 560 mg a len ojedinele sa získali hlásenia, pri ktorých jednorazové perorálne dávky dosiahli až 2400 mg omeprazolu (120-násobne vyššie ako zvyčajná odporúčaná klinická dávka). Zaznamenala sa nauzea, vracanie, závraty, abdominálna bolesť, hnačka a bolesť hlavy. V jednotlivých prípadoch sa popísala aj apatia, depresia a zmätenosť.

Popísané symptómy boli prechodné a nezaznamenal sa žiadny závažný klinický dôsledok. Rýchlosť eliminácie zostala pri podaní zvýšenej dávky nezmenená (kinetika 1. poriadku). V prípade potreby má byť liečba symptomatická.

Intravenózne dávky do 270 mg v jednotlivý deň a do 650 mg počas troch dní, ktoré boli podané v klinických štúdiách, nespôsobili žiadne nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pri poruchách acidity, inhibítory protónovej pumpy, ATC kód: A02BC01

#### Mechanizmus účinku

Omeprazol, racemická zmes dvoch enantiomérov znižuje sekréciu žalúdočnej kyseliny prostredníctvom vysoko cieleného mechanizmu účinku. Je to špecifický inhibítor protónovej pumpy v parietálnych bunkách. Účinkuje rýchlo a pri dávkovaní jedenkrát denne zabezpečuje kontrolu reverzibilnou inhibíciou sekrécie žalúdočnej kyseliny.

Omeprazol je slabá zásada a koncentruje sa a je konvertovaný na svoju aktívnu formu vo vysoko kyslom prostredí intracelulárnych kanálikov parietálnych buniek, kde inhibuje protónovú pumpu, enzým H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPázu. Tento účinok na finálny stupeň procesu tvorby žalúdočnej kyseliny je závislý od dávky a zabezpečuje vysoko účinnú inhibíciu bazálnej ako aj stimulovanej sekrécie kyseliny bez ohľadu na typ stimulu.

#### Farmakodynamické účinky

Všetky pozorované farmakodynamické účinky je možné vysvetliť pôsobením omeprazolu na sekréciu kyseliny.

#### *Účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny*

Intravenózne podávanie omeprazolu vedie k inhibícii sekrécie žalúdočnej kyseliny u ľudí, závislej od dávky. Aby sa dosiahlo podobné okamžité zníženie kyslosti vnútorného prostredia žalúdka ako po opakovanom podávaní perorálnych dávok 20 mg, odporúča sa prvá intravenózna dávka 40 mg. Toto vedie k okamžitému zníženiu kyslosti vnútorného prostredia žalúdka a priemerné zníženie počas 24 hodín je približne 90 % pri i.v. injekcii aj i.v. infúzii.

Inhibícia sekrécie kyseliny súvisí s plochou pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie a času (AUC) omeprazolu a nie od aktuálnej plazmatickej koncentrácie v danom čase.

Počas liečby omeprazolom sa nepozorovala tachyflaxia.

#### *Účinok na *H. pylori**

*H. pylori* sa spája s peptickou vredovou chorobou vrátane vredovej choroby dvanástnika a žalúdka. *H. pylori* predstavuje najvýznamnejší faktor pri vzniku gastritídy. *H. pylori* spolu so žalúdočnou kyselinou sú hlavnými faktormi vzniku peptickej vredovej choroby. *H. pylori* je významný faktor vzniku atrofickej gastritídy, ktorá sa spája so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny žalúdka.

Eradikácia *H. pylori* omeprazolom a antibiotikami sa spája s vysokou mierou vyhojenia a dlhodobou remisiou peptických vredov.

#### *Iné účinky spojené s inhibíciou kyseliny*

Počas dlhodobej liečby sa zaznamenal mierne zvýšený výskyt glandulárnych cýst v žalúdku. Tieto zmeny sú fyziologickým dôsledkom výraznej inhibície sekrécie kyseliny, sú benígne a javia sa ako reverzibilné.

Znížená acidita žalúdka z akýchkoľvek dôvodov, vrátane inhibítorov protónovej pumpy, zvyšuje počet baktérií v žalúdku, ktoré sú normálne prítomné v gastrointestinálnom trakte. Liečba liekmi znižujúcimi kyslosť žalúdka môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií vyvolaných



napr. baktériami *Salmonella* a *Campylobacter*, a u hospitalizovaných pacientov možno tiež *Clostridium difficile*.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekrécie kyseliny. Zvýši sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory. Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu.

U niektorých pacientov (dospelých aj detí) sa počas dlhodobej liečby omeprazolom pozoroval zvýšený počet ECL buniek, pravdepodobne súvisiaci so zvýšenými hladinami sérových gastrínov. Tieto pozorovania sa nepovažujú za klinicky významné.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem omeprazolu u zdravých jedincov je približne 0,3 l/kg telesnej hmotnosti. Väzba omeprazolu na plazmatické proteíny je 97 %.

### Biotransformácia

Omeprazol sa úplne metabolizuje prostredníctvom enzýmového systému cytochrómu P450 (CYP). Prevažná časť jeho metabolizmu je závislá od polymorfného enzýmu CYP2C19, ktorý je zodpovedný za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavného metabolitu v plazme. Zostávajúca časť je závislá od inej špecifickej izoformy, CYP3A4, ktorá je zodpovedná za tvorbu sulfónu omeprazolu. Ako dôsledok vysokej afinity omeprazolu voči CYP2C19 existuje možnosť kompetitívnej inhibície a metabolických liekových interakcií s inými substrátmi pre CYP2C19. Z dôvodu nízkej afinity voči CYP3A4 však omeprazol nemá žiadny potenciál inhibovať metabolizmus iných substrátov pre CYP3A4. Navyše omeprazol nemá inhibičný účinok na hlavné CYP enzýmy.

Približne 3 % populácie bielej rasy a 15 – 20 % ázijskej populácie chýba funkčný enzým CYP2C19 a nazývajú sa slabí metabolizéri. U týchto jedincov je metabolizmus omeprazolu pravdepodobne katalyzovaný prevažne CYP3A4. Po opakovanom podávaní omeprazolu v dávke 20 mg jedenkrát denne bola priemerná hodnota AUC 5- až 10-násobne vyššia u slabých metabolizérov v porovnaní s jedincami s funkčným enzýmom CYP2C19 (silní metabolizéri). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie boli tiež 3- až 5-krát vyššie. Tieto zistenia nemajú žiadny význam pre dávkovanie omeprazolu.

### Eliminácia

Po podaní jednorazovej dávky je celkový plazmatický klírens približne 30 – 40 l/hod. Plazmatický eliminačný polčas omeprazolu je zvyčajne kratší ako jedna hodina po jednorazovom podaní, ako aj po opakovanom podávaní jedenkrát denne. Omeprazol sa pri podávaní jedenkrát denne úplne vylúči medzi jednotlivými dávkami z plazmy a neprejavuje sa žiadna tendencia ku kumulácii. Takmer 80 % dávky omeprazolu sa vylúči vo forme metabolitov močom, zvyšok stolicou, primárne pochádzajúci zo sekrécie žlče.

### Linearita/nelinearita

Po opakovanom podaní sa hodnota AUC omeprazolu zvyšuje. Toto zvýšenie je závislé od dávky a spôsobuje nelineárny vzťah dávka-AUC po opakovanom podávaní. Táto časová a dávková závislosť je dôsledkom zníženia „first pass“ metabolizmu a systémového klírensu pravdepodobne spôsobených inhibíciou enzýmu CYP2C19 omeprazolom a/alebo jeho metabolitmi (napr. sulfónovým metabolitom). Nezistil sa žiadny účinok metabolitov omeprazolu na sekréciu žalúdočnej kyseliny.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

Metabolizmus omeprazolu u pacientov s poruchou funkcie pečene je znížený, čo vedie k zvýšeniu hodnoty AUC. Pri dávkovaní omeprazolu jedenkrát denne sa neprejavila žiadna tendencia ku kumulácii.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov so zníženou funkciou obličiek bola farmakokinetika omeprazolu, vrátane systémovej biologickej dostupnosti a rýchlosti eliminácie, nezmenená.

#### *Starší pacienti*

Rýchlosť metabolizmu omeprazolu je mierne znížená u starších jedincov (vo veku 75 – 79 rokov).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách na potkanoch liečených omeprazolom, ktoré trvali počas ich celého života, bola pozorovaná hyperplázia ECL-buniek v žalúdku a karcinoidy. Tieto zmeny sú výsledkom pretrvávajúcej hypergastrinémie, ktorá vzniká sekundárne po inhibícii kyseliny. K podobným zisteniam sa dospelo po liečbe antagonistami H<sub>2</sub>-receptora, inhibítormi protónovej pumpy a po parciálnej fundektómii. Tieto zmeny teda nie sú výsledkom priameho účinku žiadneho z liečiv.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

edetát disodný  
hydroxid sodný 1N (na úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorený: 2 roky

Rekonštituovaný roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná na 12 hodín pri  $25 \pm 2$  °C pod umelým svetlom a na 24 hodín pri  $5 \pm 3$  °C, ak sa rozpustí v 5 ml 0,9 % chloridu sodného a potom sa rekonštituovaný roztok ihneď ďalej zriedi na 100 ml rovnakým rozpúšťadlom.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná na 6 hodín pri  $25 \pm 2$  °C pod umelým svetlom a na 24 hodín pri  $5 \pm 3$  °C, ak sa rozpustí v 5 ml 5 % glukózy a potom sa rekonštituovaný roztok ihneď ďalej zriedi na 100 ml rovnakým rozpúšťadlom.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvárania nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa má roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Akýkoľvek nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Avšak injekčné liekovky možno uchovávať vystavené normálnemu vnútornému svetlu mimo škatule po dobu 24 hodín.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná sklenená (typ I) injekčná liekovka s obsahom > 8 ml uzatvorená brómbutylovou gumennou zátkou a utesnená hliníkovým viečkom.

Veľkosti balenia: 1, 5, 10 alebo 50 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Celý obsah injekčnej liekovky sa má rozpustiť v približne 5 ml a následne ihneď zriediť na 100 ml infúzneho roztoku. Má sa použiť roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Stabilita omeprazolu je ovplyvnená pH infúzneho roztoku, čo je dôvodom, prečo sa iné rozpúšťadlá alebo množstvá nemajú používať na riedenie.

### Príprava:

1. Injekčnou striekačkou natiahnite 5 ml infúzneho roztoku zo 100 ml infúznej fľaše alebo vaku.
2. Pridajte tento objem do injekčnej liekovky s lyofilizovaným omeprazolom, dôkladne premiešajte, aby sa zaistilo úplné rozpustenie omeprazolu.
3. Natiahnite roztok omeprazolu späť do injekčnej striekačky.
4. Preneste roztok do infúzneho vaku alebo fľaše.
5. Opakujte kroky 1 – 4, aby ste sa uistili, že všetok omeprazol sa preniesol z injekčnej liekovky do infúzneho vaku alebo fľaše.

### Alternatívny spôsob prípravy infúzneho roztoku v pružných infúzných vakoch:

1. Použite prenosovú ihlu s dvoma koncami a pripojte ju k injekčnej membráne infúzneho vaku. Druhý koniec ihly upevnite na injekčnú liekovku s lyofilizovaným omeprazolom.
2. Substanciu s omeprazolom rozpustíte tým spôsobom, že niekoľkokrát prepumpujete infúzny roztok medzi infúznym vakom a injekčnou liekovkou.
3. Uistite sa, že došlo k úplnému rozpusteniu omeprazolu.

Infúzny roztok prakticky neobsahuje viditeľné častice a má sa podávať vo forme intravenózneho infúzie počas 20 – 30 minút.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Noridem Enterprises Ltd.,  
Evagorou & Makariou,  
Mitsi Building 3, Office 115,  
Nicosia 1065,  
Cyprus

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

09/0247/23-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023