

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Omeprazole/Generics 40 mg, κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως περιέχει 42,5 mg νατριούχου ομεπραζόλης, ισοδύναμα με 40 mg ομεπραζόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.
Λευκή λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Omeprazole/Generics για ενδοφλέβια χρήση ενδείκνυται ως εναλλακτική της από του στόματος θεραπείας για τις ακόλουθες ενδείξεις:

Ενήλικες

- Θεραπεία δωδεκαδακτυλικών ελκών
- Πρόληψη υποτροπής δωδεκαδακτυλικών ελκών
- Θεραπεία γαστρικών ελκών
- Πρόληψη υποτροπής γαστρικών ελκών
- Σε συνδυασμό με τα κατάλληλα αντιβιοτικά, για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) σε ασθενείς με πεπτικό έλκος
- Θεραπεία σχετιζόμενων με ΜΣΑΦ γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών
- Πρόληψη έναντι σχετιζόμενων με ΜΣΑΦ γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο
- Θεραπεία οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση
- Μακροχρόνια αντιμετώπιση ασθενών με θεραπευμένη οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση
- Θεραπεία συμπτωματικής γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης
- Θεραπεία συνδρόμου Zollinger-Ellison

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Εναλλακτική της από του στόματος θεραπείας

Σε ασθενείς για τους οποίους αντενδείκνυται η χρήση από του στόματος φαρμάκων, συνιστάται να χορηγείται το Omeprazole/Generics IV 40 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με σύνδρομο

Zollinger-Ellison, η συνιστώμενη ημερήσια εναρκτήρια δόση του Omeprazole/Generics με ενδοφλέβια χορήγηση είναι 60 mg. Μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθούν υψηλότερες ημερήσιες δόσεις και η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σε ατομικό επίπεδο. Όταν η δοσολογία υπερβαίνει τα 60 mg ημερησίως, η δόση θα πρέπει να χωρίζεται και να χορηγείται δις ημερησίως. Το Omeprazole/Generics πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 20 -30 λεπτών. Για τις οδηγίες ανασύστασης του προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ειδικοί πληθυσμοί

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δε χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, μία ημερήσια δόση των 10-20 mg μπορεί να είναι αρκετή (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η εμπειρία με την ενδοφλέβια χορήγηση του Omeprazole/Generics σε παιδιά είναι περιορισμένη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην ομεπραζόλη, στις υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Η ομεπραζόλη όπως και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με τη νελφινάβη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρουσία οποιουδήποτε ανησυχητικού συμπτώματος (π.χ. σημαντική ακούσια απώλεια βάρους, υποτροπιάζων έμετος, δυσφαγία, αιματέμεση ή μέλαινα) και όταν υπάρχει υποψία ή διάγνωση γαστρικού έλκους, θα πρέπει να αποκλείεται η ύπαρξη κακοήθειας, επειδή η θεραπεία μπορεί να απαλύνει τα συμπτώματα και να καθυστερήσει τη διάγνωση.

Η συγχορήγηση της αταζαναβίρης με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5). Αν ο συνδυασμός της αταζαναβίρης με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων κρίνεται αναπόφευκτος, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (π.χ. ικό φορτίο) σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης στα 400 mg σε συνδυασμό με 100 mg ριτοναβίρης, ενώ η ομεπραζόλη δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg.

Η ομεπραζόλη, όπως όλοι οι αποκλειστές γαστρικού οξέος, μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂ (κυανοκοβαλαμίνη) λόγω της υποχλωρυδρίας ή της αχλωρυδρίας. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μειωμένα αποθέματα στον οργανισμό ή με προδιαθεσικούς παράγοντες για μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης B₁₂ σε μακροχρόνια θεραπεία.

Η ομεπραζόλη είναι ένας αναστολέας του CYP2C19. Κατά την έναρξη ή τον τερματισμό της θεραπείας με ομεπραζόλη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C19. Μια αλληλεπίδραση που έχει παρατηρηθεί είναι μεταξύ

της κλοπιδογρέλης και της ομεπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.5). Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής. Ως προληπτικό μέτρο, η ταυτόχρονη χρήση ομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών λοιμώξεων, όπως από *Salmonella* και *Campylobacter* (βλέπε παράγραφο 5.1).

Όπως σε όλες τις μακροχρόνιες θεραπείες, ειδικά όταν αυτές υπερβαίνουν το 1 έτος, οι ασθενείς θα πρέπει να υπόκεινται σε τακτική παρακολούθηση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερα από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις της ομεπραζόλης στη φαρμακοκινητική άλλων δραστικών ουσιών Δραστικές ουσίες με εξαρτώμενη από το pH απορρόφηση

Η μείωση της ενδογαστρικής οξύτητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την ομεπραζόλη, μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την απορρόφηση δραστικών ουσιών των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το ενδογαστρικό pH.

Νελφίναβιρη, αταζαναβίρη

Τα επίπεδα της νελφίναβιρης και της αταζαναβίρης στο πλάσμα μειώνονται σε περίπτωση συγχορήγησης με ομεπραζόλη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ομεπραζόλης με νελφίναβιρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση της ομεπραζόλης (40 mg άπαξ ημερησίως) μείωσε τη μέση έκθεση στη νελφίναβιρη κατά περίπου 40% και τη μέση έκθεση του φαρμακολογικά ενεργού μεταβολίτη M8 κατά περίπου 75 – 90%. Η αλληλεπίδραση μπορεί επίσης να αφορά αναστολή του CYP2C19.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ομεπραζόλης με την αταζαναβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση της ομεπραζόλης (40 mg άπαξ ημερησίως) με 300 mg αταζαναβίρης / 100 mg ριτοναβίρης σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη σε ποσοστό 75%. Η αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης στα 400 mg δεν αντιστάθμισε την επίδραση της ομεπραζόλης στην έκθεση της αταζαναβίρης. Η συγχορήγηση της ομεπραζόλης (20 mg άπαξ ημερησίως) με 400 mg αταζαναβίρης / 100 mg ριτοναβίρης σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μείωση περίπου κατά 30% στην έκθεση της αταζαναβίρης σε σύγκριση με 300 mg αταζαναβίρης/ 100 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως.

Διγοξίνη

Η ταυτόχρονη θεραπεία με ομεπραζόλη (20 mg ημερησίως) και διγοξίνη σε υγιή άτομα αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης κατά 10%. Σπάνια έχει αναφερθεί τοξικότητα λόγω της διγοξίνης. Ωστόσο απαιτείται προσοχή όταν η ομεπραζόλη χορηγείται σε υψηλές δόσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε αυτή τη περίπτωση, συνιστάται να εντείνεται η παρακολούθηση της θεραπείας με τη διγοξίνη.

Κλοπιδογρέλη

Σε μια διασταυρούμενη κλινική μελέτη, χορηγήθηκε για 5 ημέρες κλοπιδογρέλη (δόση εφόδου ίση με 300 mg ακολουθούμενη από 75 mg/ημέρα) μόνη και σε συνδυασμό με ομεπραζόλη (80 mg ταυτόχρονα με την κλοπιδογρέλη). Η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης μειώθηκε κατά 46% (Ημέρα 1) και 42% (Ημέρα 5) όταν η κλοπιδογρέλη και η ομεπραζόλη

χορηγήθηκαν σε συνδυασμό. Η μέση αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (IPA) ελαττώθηκε κατά 47% (24 ώρες) και 30% (Ημέρα 5) όταν η κλοπιδογρέλη και η ομεπραζόλη χορηγήθηκαν μαζί. Σε μια άλλη μελέτη, δείχθηκε ότι η χορήγηση κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης σε διαφορετικούς χρόνους δεν εμπόδισε την αλληλεπίδρασή τους, η οποία πιθανότατα προκαλείται από την ανασταλτική δράση της ομεπραζόλης επί του CYP2C19. Σε μελέτες παρατήρησης και σε κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί στοιχεία χωρίς συνοχή σχετικά με τις κλινικές επιπτώσεις αυτής της φαρμακοκινητικής / φαρμακοδυναμικής (PK / PD) αλληλεπίδρασης, σχετικά με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα.

Άλλες δραστικές ουσίες

Η απορρόφηση της ποζακοναζόλης, της ερλοτινίμπης, της κετοκοναζόλης και της ιτρακοναζόλης μειώνεται σημαντικά και κατά συνέπεια μπορεί να μειωθεί η κλινική αποτελεσματικότητα. Η ταυτόχρονη χρήση ποσακοναζόλης και ερλοτινίμπης θα πρέπει να αποφεύγεται.

Δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP2C19

Η ομεπραζόλη είναι ένας μέτρια ισχυρός αναστολέας του CYP2C19, το οποίο αποτελεί το κύριο ένζυμο του μεταβολισμού της ομεπραζόλης. Συνεπώς, μπορεί να μειωθεί ο μεταβολισμός των συγχορηγούμενων δραστικών ουσιών που επίσης μεταβολίζονται από το CYP2C19, και να αυξηθεί η συστηματική έκθεση σε αυτές τις ουσίες. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι η R-βαρφαρίνη και άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης K, η σιλοσταζόλη, η διαζεπάμη και η φαινυτοΐνη.

Σιλοσταζόλη

Με χορήγηση ομεπραζόλης σε δόσεις των 40 mg σε υγιή άτομα στα πλαίσια μίας διασταυρούμενης μελέτης, παρατηρήθηκε αύξηση στη C_{max} και στην AUC της σιλοσταζόλης κατά 18% και 26% αντίστοιχα, και ενός ενεργού μεταβολίτη της κατά 29% και 69% αντίστοιχα.

Φαινυτοΐνη

Συνιστάται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης φαινυτοΐνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με ομεπραζόλη και, όταν γίνεται αναπροσαρμογή της δόσης της φαινυτοΐνης, η αγωγή θα πρέπει να παρακολουθείται και να ρυθμίζεται περαιτέρω η δόση κατά τη λήξη της θεραπείας με την ομεπραζόλη.

Άγνωστος μηχανισμός

Σακουιναβίρη

Η συγχορήγηση ομεπραζόλης με το συνδυασμό σακουιναβίρης / ριτοναβίρης οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα σε ποσοστό έως και 70% για τη σακουιναβίρη, το οποίο συνδέεται με την καλή ανοχή σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.

Τακρόλιμους

Η συγχορήγηση ομεπραζόλης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα του τακρόλιμους στον ορό. Θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η συγκέντρωση του τακρόλιμους, καθώς και η νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης), και να προσαρμόζεται ανάλογα η δοσολογία του τακρόλιμους εάν είναι απαραίτητο.

Επίδραση άλλων δραστικών ουσιών στη φαρμακοκινητική της ομεπραζόλης

Αναστολείς του CYP2C19 και/ή του CYP3A4

Εφόσον η ομεπραζόλη μεταβολίζεται από το CYP2C19 και το CYP3A4, οι δραστικές ουσίες που είναι γνωστοί αναστολείς του CYP2C19 και του CYP3A4 (όπως η κλαριθρομυκίνη και η βορικοναζόλη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα ομεπραζόλης στον ορό μειώνοντας την

ταχύτητα του μεταβολισμού της ομεπραζόλης. Η ταυτόχρονη θεραπεία με βορικοναζόλη οδηγεί σε υπερδιπλασιασμό της έκθεσης στην ομεπραζόλη. Επειδή οι υψηλές δόσεις της ομεπραζόλης έχουν γίνει καλά ανεκτές, δεν απαιτείται συνήθως αναπροσαρμογή της δόσης της ομεπραζόλης. Θα πρέπει ωστόσο να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια και εφόσον υπάρχει ένδειξη για μακροχρόνια θεραπεία.

Επαγωγείς του CYP2C19 και/ή του CYP3A4

Οι δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι επάγουν το CYP2C19, το CYP3A4 ή και τα δύο (όπως η ριφαμικίνη και το St John's Wort – υπερικό/βαλσαμόχορτο), μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένα επίπεδα ομεπραζόλης στον ορό, αυξάνοντας την ταχύτητα του μεταβολισμού της ομεπραζόλης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Τα αποτελέσματα από τρεις προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες (περισσότερες από 1000 εκβάσεις με έκθεση) δεν υποδηλώνουν ανεπιθύμητες ενέργειες της ομεπραζόλης στην κύηση ή στην υγεία των εμβρύων / νεογνών.

Η ομεπραζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση.

Η ομεπραζόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στο παιδί όταν χρησιμοποιείται στις θεραπευτικές δόσεις.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ομεπραζόλη δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω του φαρμάκου όπως ζάλη και οπτικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν επηρεάζονται, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (σε 1-10 % των ασθενών) είναι η κεφαλαλγία, το κοιλιακό άλγος, η δυσκοιλιότητα, η διάρροια, ο μετεωρισμός και η ναυτία / έμετος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είτε έχουν διαπιστωθεί ή είναι πιθανό να συμβούν βάσει του προγράμματος κλινικών δοκιμών για την ομεπραζόλη και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Για καμία από αυτές δε διαπιστώθηκε δοσολογική συσχέτιση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω και ταξινομούνται βάσει συχνότητας και Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος / Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες:	Λευκοπενία, θρομβοπενία
Πολύ σπάνιες:	Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία,
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας π.χ. πυρετός, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία (σοκ)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Σπάνιες:	Υπονατρίαζα
Πολύ σπάνιες:	Υπομαγνησιαζα
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αϋπνία
Σπάνιες:	Διέγερση, σύγχυση, κατάθλιψη
Πολύ σπάνιες:	Επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ζάλη, παραισθησία, υπνηλία
Σπάνιες:	Διαταραχές της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές	
Σπάνιες:	Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές:	Ίλιγγος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Σπάνιες:	Βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές:	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία/έμετος
Σπάνιες:	Ξηροστομία, στοματίτιδα, γαστρεντερική καντιντίαση.
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Σπάνιες:	Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο
Πολύ σπάνιες:	Ηπατική ανεπάρκεια, εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές:	Δερματίτιδα, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
Σπάνιες:	Αλωπεκία, φωτοευαισθησία
Πολύ σπάνιες:	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Σπάνιες:	Αρθραλγία, μυαλγία
Πολύ σπάνιες:	Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Σπάνιες:	Διάμεση νεφρίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Πολύ σπάνιες:	Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Όχι συχνές:	Αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα
Σπάνιες:	Αυξημένη εφίδρωση

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά μη αναστρέψιμης απώλειας όρασης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβια ένεση ομεπραζόλης, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, χωρίς ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας με ομεπραζόλη

στον άνθρωπο. Στη βιβλιογραφία, έχουν περιγραφεί δόσεις έως 560 mg, και έχουν ληφθεί περιστασιακές αναφορές με εφάπαξ από του στόματος δόση έως και 2.400 mg ομεπραζόλης (120 φορές τη συνήθη συνιστώμενη κλινική δόση). Έχουν αναφερθεί ναυτία, έμετος, ζάλη, κοιλιακό άλγος, διάρροια και κεφαλαλγία. Επίσης έχουν περιγραφεί μεμονωμένα περιστατικά απάθειας, κατάθλιψης και σύγχυσης.

Τα συμπτώματα που περιγράφονται είναι παροδικά και δεν αναφέρθηκαν σοβαρές συνέπειες. Η ταχύτητα της αποβολής δε μεταβλήθηκε (πρώτης τάξεως κινητική) με την αύξηση της δόσης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση, εφόσον απαιτείται, είναι συμπτωματική.

Στα πλαίσια κλινικών μελετών, έχουν χορηγηθεί ενδοφλέβιες δόσεις έως 270 mg εντός μιας ημέρας και έως 650 mg εντός τριών ημερών χωρίς να έχουν σημειωθεί συσχετιζόμενες με τη δόση ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Κωδικός ATC: A02B C01

Μηχανισμός δράσης

Η ομεπραζόλη, ένα ρακεμικό μίγμα δύο εναντιομερών, μειώνει την έκκριση του γαστρικού οξέος μέσω ενός υψηλά εκλεκτικού μηχανισμού δράσης. Είναι ένας ειδικός αναστολέας της αντλίας οξέος του τοιχωματικού κυττάρου στο στομάχι. Έχει ταχεία δράση και ασκεί τη ρυθμιστική δράση της μέσω της αναστρέψιμης αναστολής της έκκρισης του γαστρικού οξέος με άπαξ ημερήσια χορήγηση.

Η ομεπραζόλη είναι μια ασθενής βάση και συγκεντρώνεται και μετατρέπεται στην υψηλής δραστηριότητας μορφή εντός του πολύ όξινο περιβάλλοντος των ενδοκυτταρικών σωληναρίων του τοιχωματικού κυττάρου, όπου αναστέλλει το ένζυμο H⁺ K⁺-ATPάση – την αντλία πρωτονίων. Αυτή η επίδραση στο τελικό στάδιο της διαδικασίας σχηματισμού του γαστρικού οξέος είναι δοσοεξαρτώμενη και παρέχει πολύ αποτελεσματική αναστολή τόσο της βασικής όσο και της διεγερσιμής έκκρισης του γαστρικού οξέος, ανεξάρτητα από το είδος του ερεθίσματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όλες οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που παρατηρούνται μπορούν να εξηγηθούν μέσω της επίδρασης της ομεπραζόλης στην έκκριση του γαστρικού οξέος.

Επίδραση στην έκκριση του γαστρικού οξέος:

Η ενδοφλέβια χορήγηση της ομεπραζόλης προκαλεί μια δοσο-εξαρτώμενη αναστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος στον άνθρωπο. Προκειμένου να επιτευχθεί άμεσα παρόμοια μείωση της ενδογαστρικής οξύτητας με εκείνη που επιφέρει η επαναλαμβανόμενη από του στόματος δόση των 20 mg, συνιστάται η χορήγηση αρχικής ενδοφλέβιας δόσης 40 mg. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία άμεση μείωση της ενδογαστρικής οξύτητας και μία μέση μείωση εντός 24 ωρών περίπου 90% τόσο για την iv ένεση όσο και για την iv έγχυση.

Η αναστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος συνδέεται με το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) της ομεπραζόλης και όχι με την πραγματική συγκέντρωση στο πλάσμα σε μία δεδομένη χρονική στιγμή.

Δεν έχει παρατηρηθεί ταχυφυλαξία κατά τη διάρκεια θεραπείας με ομεπραζόλη.

Επίδραση στο H. pylori

Το *H. pylori* σχετίζεται με πεπτικό έλκος, συμπεριλαμβανομένου του δωδεκαδακτυλικού και του γαστρικού έλκους. Το *H. pylori* είναι ο κύριος παράγοντας για την ανάπτυξη γαστρίτιδας. Το *H. pylori* μαζί με το γαστρικό οξύ είναι οι κύριοι παράγοντες για την ανάπτυξη του πεπτικού έλκους. Το *H. pylori* είναι ο κύριος παράγοντας στην ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.

Η εκκρίωση του *H. pylori* με ομεπραζόλη και αντιμικροβιακές ουσίες σχετίζεται με τα υψηλά ποσοστά θεραπείας και μακροχρόνιας ύφεσης των πεπτικών ελκών.

Άλλες επιδράσεις που σχετίζονται με αναστολή οξέος

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας έχουν αναφερθεί γαστρικές αδενικές κύστει σε ελαφρώς αυξημένη συχνότητα. Αυτές οι μεταβολές είναι ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα της έντονης αναστολής της έκκρισης οξέος, είναι καλοήθεις και φαίνεται να είναι αναστρέψιμες. Η μειωμένη γαστρική οξύτητα κάθε αιτιολογίας συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, αυξάνει τα επίπεδα των γαστρικών βακτηρίων που βρίσκονται κανονικά στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με φάρμακα μείωσης του γαστρικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών λοιμώξεων, όπως από *Salmonella* και *Campylobacter*.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες.

Κατανομή

Ο φαινόμενο όγκος κατανομής σε υγιή άτομα είναι περίπου 0,3 l/kg σωματικού βάρους. Η ομεπραζόλη είναι συνδεδεμένη σε ποσοστό 97% με πρωτεΐνες.

Μεταβολισμός

Η ομεπραζόλη μεταβολίζεται πλήρως από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP). Το κυριότερο μέρος του μεταβολισμού της εξαρτάται από το πολυμορφικά εκφραζόμενο CYP2C19, το οποίο είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό της υδρόξυ- ομεπραζόλης, του κυριότερου μεταβολίτη στο πλάσμα. Το υπόλοιπο μέρος του μεταβολισμού εξαρτάται από μια άλλη ειδική ισομορφή, το CYP3A4, το οποίο είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό της σουλφονο-ομεπραζόλης. Ως συνέπεια της υψηλής συγγένειας της ομεπραζόλης με το CYP2C19, είναι δυνατή η ανταγωνιστική αναστολή και η μεταβολική φαρμακευτική αλληλεπίδραση με άλλα υποστρώματα του CYP2C19. Ωστόσο λόγω της χαμηλής συγγένειας ως προς το CYP3A4, η ομεπραζόλη δεν έχει τη δυνατότητα να αναστείλει το μεταβολισμό άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4. Επιπροσθέτως, η ομεπραζόλη στερείται ανασταλτικής δράσης επί των κυρίων CYP ενζύμων.

Περί το 3% του Καυκασιανού πληθυσμού και 15-20% του Ασιατικού πληθυσμού έχει έλλειψη λειτουργικού ενζύμου CYP2C19 και τα άτομα αυτά ονομάζονται άτομα με ελαττωμένο μεταβολισμό. Σε αυτά τα άτομα ο μεταβολισμός της ομεπραζόλης πιθανώς καταλύεται κυρίως από το CYP3A4. Μετά από επαναλαμβανόμενη άπαξ ημερήσια χορήγηση δόσης 20 mg ομεπραζόλης, η μέση AUC ήταν 5 έως 10 φορές υψηλότερη στα άτομα με ελαττωμένο μεταβολισμό σε σχέση με άτομα που διέθεταν το λειτουργικό ένζυμο CYP2C19 (άτομα με αυξημένο μεταβολισμό). Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα ήταν επίσης υψηλότερα, 3 έως 5 φορές. Αυτά τα ευρήματα δεν έχουν επίπτωση στη δοσολογία της ομεπραζόλης.

Απέκκριση

Η συνολική κάθαρση από το πλάσμα είναι περίπου 30-40 l/ώρα έπειτα από τη χορήγηση μιας μονήρους δόσης.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της ομεπραζόλης στο πλάσμα είναι συνήθως μικρότερος

από μία ώρα μετά από μονή και επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης άπαξ ημερησίως. Η ομεπραζόλη αποβάλλεται πλήρως από το πλάσμα το διάστημα μεταξύ των δόσεων, χωρίς να υπάρχει τάση συσσώρευσης κατά τη διάρκεια της άπαξ ημερήσιας χορήγησης. Περί το 80% της χορηγούμενης δόσης της ομεπραζόλης απεκκρίνεται ως μεταβολίτες στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο αποβάλλεται στα κόπρανα, προερχόμενο κυρίως από απέκκριση στη χολή.

Η AUC της ομεπραζόλης αυξάνει με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Αυτή η αύξηση είναι δοσο-εξαρτώμενη και έχει ως αποτέλεσμα μία μη γραμμική σχέση δόσης – AUC μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Αυτή η εξάρτηση από το χρόνο και τη δοσολογία οφείλεται στη μείωση του μεταβολισμού πρώτης διόδου και στη συστηματική κάθαρση πιθανότατα λόγω αναστολής του ενζύμου CYP2C19 από την ομεπραζόλη και / ή τους μεταβολίτες της (π.χ. το σουλφονικό). Δεν έχει ανιχνευτεί μεταβολίτης με δράση επί της έκκρισης του γαστρικού οξέος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Ο μεταβολισμός της ομεπραζόλης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία έχει διαταραχθεί, με αποτέλεσμα την αύξηση της AUC. Δεν έχει δείχθει τάση συσσώρευσης της ομεπραζόλης με άπαξ ημερήσια χορήγηση.

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ομεπραζόλης, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας και της ταχύτητας αποβολής, δε μεταβάλλονται στους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Η ταχύτητα του μεταβολισμού της ομεπραζόλης είναι ελαφρώς μειωμένη στα ηλικιωμένα άτομα (75-79 ετών).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε δια βίου μελέτες σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ομεπραζόλη παρατηρήθηκαν υπερπλασία των γαστρικών ECL κυττάρων και καρκινοειδή. Αυτές οι αλλοιώσεις είναι αποτέλεσμα παρατεταμένης υπεργαστριναιμίας, δευτερογενώς της αναστολής του γαστρικού οξέος.

Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και έπειτα από αγωγή με ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και μερική εκτομή του πυθμένα του στομάχου. Συνεπώς, αυτές οι αλλοιώσεις δεν οφείλονται σε άμεση δράση κάποιας μεμονωμένης δραστικής ουσίας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH).

6.2. Ασυμβατότητες

Απουσία μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3. Διάρκεια ζωής

Πριν από το άνοιγμα: 2 χρόνια.

Μετά από την ανασύσταση:

Η χημική και φυσική σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 12 ώρες έπειτα από ανασύσταση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% και για 6 ώρες έπειτα από ανασύσταση σε διάλυμα γλυκόζης 5% στους 25°C.

Από μικροβιολογικής πλευράς, ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά από την ανασύσταση.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε την παράγραφο 6.3.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις που περιέχεται σε φιαλίδιο των 10 ml (άχρωμη ύαλος τύπου I) που φέρει πώμα (από βρωμοβουτύλιο) και κυάθιο (από αλουμίνιο) αποσπώμενο (τύπου flip-off). Κουτί των 5 φιαλιδίων.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ολόκληρο το περιεχόμενο κάθε φιαλιδίου θα πρέπει να διαλύεται σε περίπου 5 ml και αμέσως μετά να αραιώνεται σε 100 ml. Πρέπει να χρησιμοποιούνται διάλυμα έγχυσης χλωριούχου νατρίου συγκέντρωσης 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα έγχυσης γλυκόζης συγκέντρωσης 50 mg/ml (5%). Η σταθερότητα της ομεπραζόλης επηρεάζεται από το pH του διαλύματος έγχυσης και για το λόγο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αραιώση άλλοι διαλύτες ή διαφορετικές ποσότητες.

Ετοιμασία

1. Τραβήξτε 5 ml διαλύματος έγχυσης από το σάκο ή τη φιάλη της έγχυσης των 100 ml με μία σύριγγα.
2. Προσθέστε την παραπάνω ποσότητα του διαλύματος στο φιαλίδιο με τη λυοφιλοποιημένη ομεπραζόλη, ανακατέψτε καλά μέχρι να διαλυθεί πλήρως η ομεπραζόλη.
3. Τραβήξτε πάλι με τη σύριγγα το διάλυμα ομεπραζόλης.
4. Μεταφέρετε το διάλυμα στο σάκο ή στη φιάλη της έγχυσης.
5. Επαναλάβετε τα βήματα 1 - 4 για να σιγουρευτείτε πως έχετε μεταφέρει όλη την ομεπραζόλη από το φιαλίδιο στο σάκο ή στη φιάλη της έγχυσης.

Εναλλακτική τεχνική ετοιμασίας για εγχύσεις σε εύκαμπτους περιέκτες

1. Χρησιμοποιώντας μια βελόνη μετάγγισης διπλής εξόδου, συνδέστε τη μία έξοδο στη μεμβράνη του σάκου έγχυσης. Συνδέστε την άλλη έξοδο της βελόνης με το φιαλίδιο της λυοφιλοποιημένης ομεπραζόλης.
2. Διαλύστε την κόνι της ομεπραζόλης αντλώντας μπρος – πίσω το διάλυμα έγχυσης μεταξύ του σάκου έγχυσης και του φιαλιδίου.
3. Σιγουρέψτε πως έχει διαλυθεί πλήρως η ομεπραζόλη.

Το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χορηγηθεί ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 20-30 λεπτών.

Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου προϊόντος ή οποιοδήποτε άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις ισχύουσες τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος προϊόντος & Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας για την Ελλάδα:
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Λ. Βουλιαγμένης 577^Α, Αργυρούπολη 164 51, Αθήνα,
Τηλ: 210-9936410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

78876/08/26-10-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

26-10-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ