KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OMEX 40 mg I.V. enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her ambalajda, liyofilize omeprazol içeren 1 adet flakon ve çözücü içeren 1 adet ampul bulunur. Her flakon, 40 mg omeprazole eşdeğer miktar olan 42.6 mg omeprazol sodyum içerir.
Yardımcı maddeler:
Sodyum hidroksit y.m.
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için beyaz-beyazımsı kristal toz ve berrak, partikül içermeyen çözücü.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

OMEX,
- Duodenum ülseri tedavisinde,
- Duodenum ülserinin nüksetmesinin önlenmesinde,
- Mide ülseri tedavisinde,
- Mide ülserinin nüksetmesinin önlenmesinde,
- Uygun antibiyotikler ve *Helicobacter pylori (H. Pylori)* kombinasyonu ile peptik ülserin eradikasyonunda,
- NSAİİ ile ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin tedavisinde,
- Riskli hastalarda NSAİİ ile ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin önlenmesinde,
- Reflü özofajit tedavisinde,
- Reflü özofajiti iyileşmiş olan hastaların uzun dönem tedavisinde,
- Gastro-özofageal reflü hastalığının semptomatik tedavisinde,
- Zollinger-Ellison sendromu'nun tedavisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:
Oral tedaviye alternatif olarak:
Oral yolla tedavi edilemeyen hastalar intravenöz yoldan günde 40 mg omeprazol ile tedavi edilebilirler.

Zollinger-Ellison sendromu:
Doz hastaya göre ayarlanmalıdır. Başlangıç için önerilen doz günde 60 mg olup, daha sık ve daha yüksek dozların kullanılması gerekebilir. Dozun 60 mg'ı geçmesi halinde, dozun bölünerek günde 2 kez verilmesi gerekir.

Uygulama şekli:
I.V. enjeksiyon:
OMEX sadece intravenöz yoldan yavaş olarak enjekte edilmelidir. OMEX, infüzyon çözeltilerine ilave edilmemelidir. Çözeltinin hazırlanmasından sonra enjeksiyon en az 2,5 dakikada, dakikada en fazla 4 ml uygulanacak şekilde yapılmalıdır. Çözelti, hazırlandıktan sonra 4 saat içinde uygulanmalıdır. Uygulamadan önce ürünün sulandırılması ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. (Bkz. Bölüm 5.2).
Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda günlük 10-20 mg doz yeterli olabilir. (Bkz. Bölüm 5.2).
Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda i.v. kullanım ile ilgili deneyim sınırlıdır.
Geriyatrik popülasyon:
65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez. (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar
OMEX; omeprazole, substitue benzimidazollere ve ilacın içeriğinde yer alan diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.
Omeprazol, diğer proton pompası inhibitörleri gibi, nelfinavir ile eş zamanlı kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Herhangi bir uyarıcı belirtinin ortaya çıkması halinde (örn. belirgin istenmeyen kilo kaybı, tekrarlanan kusma, yutma güçlüğü, melena veya hematemez, vb.) ve mide ülseri teşhisi konduğunda veya mide ülserinden şüphelenildiğinde, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebileceği için malinite olasılığı dışlanmadan tedaviye başlanmamalıdır.

Omeprazolün atazanavir ile eş zamanlı kullanılması tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavirin proton pompası inhibitörleri ile kombinasyonu kaçınılmazsa, 100 mg ritonavirle 400 mg'a kadar olan dozdaki atazanavir kombinasyonunda yakın klinik gözlem (örn. virüs yüklemesi) önerilmekte olup omeprazol dozu 20 mg'ı geçmemelidir.

Tüm asit bloke eden ilaçlar gibi omeprazol de, hipo- veya aklorhidriye bağlı B_{12} vitamininin (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu durum, uzun dönemli tedavide, azalmış B_{12}

vitamini emilimi nedeniyle kısıtlı vücut depoları veya risk faktörleri olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Omeprazol CYP2C19 inhibitörüdür. Omeprazol ile tedaviye başlandığında veya sona erdirildiğinde, CYP2C19 üzerinden metabolize olan ilaçlarla olası etkileşimler dikkate alınmalıdır. Klopidogrel ile omeprazol arasında bir etkileşim gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşimin klinik önemi belirsizdir. Önlem olarak, omeprazol ve klopidogrelin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, Salmonella ve Campylobacter gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Kemik kırığı:
Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporoza bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Hipomagnezemi:
PPI'larla en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar tetani, aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'ları digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlık mesleği mensupları PPI tedavisine başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip edebilirler.

Subakut kütanöz lupus eritematozus:
Proton pompa inhibitörleri çok seyrek olarak subakut kütanöz lupus eritematozus vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle derinin güneşe maruz kalan alanlarında olmak üzere lezyonların ortaya çıkması ve artraljinin eşlik etmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalı ve sağlık mesleği mensubu OMEX tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini arttırır.

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:
Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine en az 5 gün ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise test PPI tedavisine ara verildikten 14 gün sonra

tekrarlanmalıdır. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. Monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.
Özellikle bir yıldan uzun süre ile tedavi gören hastalar düzenli olarak gözetim altında tutulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların farmakokinetiği üzerinde omeprazolün etkileri:

Emilimleri pH'ya bağlı olan tıbbi ürünler:
Omeprazol ile tedavi sırasında azalan mide asiditesine bağlı olarak, absorbsiyonu mide pH'sına bağlı olan tıbbi ürünlerin emilimi azalabilir ya da artabilir.

Nelfinavir, atazanavir:
Atazanavir ve nelfinavir, omeprazol ile eş zamanlı olarak kullanıldığında plazma düzeyleri azalır.
Omeprazolun nelfinavir ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Omeprazol (günde bir kez 40 mg) ile eş zamanlı kullanımı, ortalama nelfinavir maruziyetini yaklaşık % 40 ve farmakolojik olarak aktif metabolit M8'in ortalama maruziyetini yaklaşık % 75-90 oranında azaltmıştır. Ayrıca etkileşim CYP2C19 inhibisyonunu da içermektedir.

Omeprazolun nelfinavir ile eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Sağlıklı gönüllülerde, omeprazol (günde bir kez 40 mg) ve atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg'ın birlikte uygulanması atazanavir maruziyetinde % 75'lik bir azalmaya yol açmıştır. Atazanavir dozunun 400 mg'a yükseltilmesi, atazanavir maruziyetine omeprazolun etkisini kompanse etmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde, omeprazol (günde bir kez 20 mg) ile atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg'ın birlikte uygulanması, günde bir kez atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uygulamasına göre atazanavir maruziyetinde yaklaşık % 30'luk bir azalmaya yol açmıştır.

Digoksin:
Omeprazol (günde 20 mg) ve digoksinin sağlıklı gönüllülerde eş zamanlı kullanımı digoksinin biyoyararlanımını % l0 arttırmıştır. Digoksin toksisitesi nadiren bildirilmiştir. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda yüksek dozlarda omeprazol verildiğinde dikkatli olunmalıdır.
Sonrasında, digoksinin terapötik ilaç izlemesi desteklenmelidir.

Klopidogrel:
Sağlıklı gönüllüler ile yapılan çalışmaların sonuçları, klopidogrel (300 mg yükleme dozu/75 mg günlük idame dozu) ve omeprazol (günde bir kez 80 mg) arasında farmakokinetik (FK)/farmakodinamik (FD) etkileşim olduğunu göstermiştir. Klopidogrel ve omeprazol

birlikte verildiği zaman klopidogrelin aktif metabolitine maruziyeti ortalama % 46 ve trombosit agregasyonunun maksimum inhibisyonu ortalama % 16 oranında azalmıştır.

Gözlemsel ve klinik çalışmaların her ikisinde de bu FK/FD etkileşiminin önemli kardiyovasküler olaylar açısından yarattığı klinik sonuçlara ilişkin tutarlı olmayan veriler bildirilmiştir. Önlem olarak, omeprazol ve klopidogrelin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer tıbbi ürünler:
Posakonazol, erlotinib, ketokonazol ve itrakonazolun emilimi anlamlı derecede azalmıştır ve bu yüzden klinik etkinlik bozulabilir. Posakonazol ve erlotinibin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:
Omeprazol, majör omeprazol metabolize edici enzim olan CYP2C19'u orta düzeyde inhibe eder. Bu sebeple, CYP2C19 enzimi aracılığıyla metabolize olan diazepam, fenitoin, varfarin (R-varfarin) ve diğer K vitamini antagonistleri ve silostazol gibi diğer ilaçların metabolizmasını yavaşlatabilir.

Silostazol:
40 mg omeprazolün sağlıklı deneklere verildiği bir çapraz çalışmada, silostazolun C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla % 18 ve % 26 artmış, aktif metabolitlerden birinin değerleri sırasıyla % 29 ve % 69 artmıştır.

Fenitoin:
Omeprazol tedavisinin başlanmasından itibaren ilk iki hafta süresince fenitoin plazma konsantrasyonun izlenmesi önerilmekte olup eğer fenitoin doz ayarlaması yapılmışsa, omeprazol tedavisi bitmek üzereyken izleme ve ileri doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bilinmeyen mekanizma:

Sakinavir:
Omeprazolun sakinavir/ritonavir ile eş zamanlı kullanımı ile HIV-infekte olmuş hastalarda iyi tolere edilen sakinavirin plazma seviyelerinde yaklaşık % 70'e varan artış bildirilmiştir.

Takrolimus:
Omeprazol ve takromilusun birlikte kullanılması durumunda takrolimusun plazma seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir. Renal fonksiyon (kreatinin klirens) dahil takrolimus konsantrasyonlarının desteklenmiş izlenimi yürütülmeli ve eğer gerekliyse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

Metotreksat:
Bazı hastalarda, proton pompası inhibitörleri ile birlikte verildiğinde metotreksat düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Yüksek doz metotreksat uygulanmasında, omeprazol uygulamasının geçici olarak bırakılması gerekebilir.

Diğer ilaçların omeprazolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi:
CYP2C19 ve/veya CYP3A4 inhibitörleri:
Omeprazol CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olduğundan, CYP2C19 veya CYP3A4 veya her ikisini de inhibe ettiği bilinen klaritromisin ve vorikonazol gibi ilaçlar, omeprazolün metabolizma hızını azaltarak, omeprazolün serum düzeylerinin artmasına sebep olabilir.
Omeprazol ile vorikanozolun birlikte kullanılması, omeprazole maruziyetin iki kattan fazla artması ile sonuçlanmıştır. Omeprazolun yüksek dozları iyi tolere edildiğinden, geçici olarak birlikte kullanıldığında omeprazol için doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda ve uzun dönemli tedavi gerekiyorsa, doz ayarlaması düşünülmelidir.

CYP2C19 ve/veya CYP3A4 indükleyicileri:
CYP2C19 veya CYP3A4 veya her ikisini de indüklediği bilinen rifampisin gibi ilaçlar omeprazolün metabolizma hızını artırarak, omeprazol serum düzeylerinin azalmasına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Omeprazolün pediyatrik kullanımını tavsiye etmek için yeterli veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme yeteneği üzerine etkilerine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Oral kontraseptifler ile omeprazol arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi:
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Üç prospektif epidemiyolojik çalışma (1000'den fazla uygulamaya ait sonuçları içerir), omeprazolün hamilelerde ve fetus veya yeni doğan sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisi olmadığını göstermektedir.

OMEX gebelikte ancak anneye sağlayacağı faydalar fetus için potansiyel risklere göre üstünse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:
Omeprazol anne sütüne geçer, ancak terapötik dozlarda kullanıldığında çocuk üzerine etkisi olması beklenmez. Emzirme döneminde kullanılmaması daha doğrudur.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Üreme yeteneği/Fertilite üzerine etkisine dair çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
OMEX araba ve makine kullanımını etkilememektedir. Baş dönmesi ve görsel bozukluklar gibi advers ilaç reaksiyonları görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu advers reaksiyonlardan etkilenen hastalar araba ve makine kullanmamalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler
En yaygın yan etkiler (hastaların % 1-10'unda) baş ağrısı, karın ağrısı, kabızlık, ishal, midede gaz birikmesi ve mide bulantısı/kusmadır.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında aşağıdaki olaylar advers etki olarak rapor edilmiştir. Bunların hiçbiri doz ile ilişkili bulunmamıştır.

Sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenen istenmeyen olayların sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Seyrek: Lökopeni, trombositopeni
Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Ateş, anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon/şok gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Seyrek: Hiponatremi
Bilinmiyor: Hipomagnezemi; ağır hipomagnezemi hipokalsemiye neden olabilir.

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın olmayan: Uykusuzluk
Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon, depresyon
Çok seyrek: Agresyon, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Sersemlik, parestezi, uyku hali
Seyrek: Tat alma bozuklukları

Göz hastalıkları:
Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:
Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, ishal, midede gaz birikmesi, bulantı/kusma, fundik bez polipleri (benign)
Seyrek: Ağız kuruluğu, stomatit, gastrointestinal pamukçuk
Bilinmiyor: Mikroskopik kolit

Hepatobiliyer hastalıklar:
Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış
Seyrek: Sarılık eşlik eden veya etmeyen hepatit
Çok seyrek: Hepatik yetmezlik, önceden var olan karaciğer hastalığı olanlarda ensefalopati

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Dermatit, kaşıntı, döküntü, ürtiker
Seyrek: Alopesi, fotosensitivite
Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN)
Bilinmiyor: Subakut kütanöz lupus eritematozus (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Yaygın olmayan: Kalça, el bileği ya da omurgada kırık
Seyrek: Artralji, miyalji
Çok seyrek: Kas zayıflığı

Böbrek ve idrar hastalıkları:
Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:
Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın olmayan: Halsizlik, periferal ödem
Seyrek: Aşırı terleme
Ciddi hastalığı olanlarda, izole vakalarda, özellikle yüksek dozlardaki omeprazolün intravenöz tedavisi sonrasında irreversibl görme bozuklukları bildirilmiştir. Bununla birlikte bu belirtilerin omeprazol tedavisi ile nedensel bir ilişkisi saptanamamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
İnsanda omeprazol doz aşımı ile ilgili sınırlı deneyim mevcuttur. Literatürde, 560 mg dozlarına kadar tanımlıdır ve omeprazolün oral tek dozlarının 2.400 mg'ı (olağan önerilen klinik dozun 120 katı) geçtiği nadir raporlar alınmıştır. Mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, karın ağrısı, diyare ve baş ağrısı bildirilmiştir. Ayrıca tek olgularda apati, depresyon ve konfüzyon tanımlanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
ATC Kodu: A02BC01
Farmakoterapötik Grup: Proton pompası inhibitörleri

Etki mekanizması:
Omeprazol çok yüksek hedeflenmiş etki mekanizması ile mide asidi sekresyonunu azaltan iki aktif enantiyomerin rasemik karışımıdır. Paryetal hücrelerde asit pompasının spesifik bir inhibitörüdür. Asit sekresyonu üzerindeki etkisi hızlı olup günde tek doz tedavi ile mide asit salgısını geri dönüşümlü olarak inhibe eder.

Omeprazol zayıf bir bazdır, paryetal hücrelerdeki asidik ortamda konsantre olur ve burada aktif forma dönüşerek, gastrik asit üretiminin son basamağındaki H+, K+-ATPaz-asit pompası enzimini inhibe eder. Mide asidi oluşumunun son aşamasında görülen bu etki, doza bağlıdır ve böylece, gerek bazal gerek uyarılmış asit sekresyonu, uyarı niteliğinden bağımsız olarak inhibe edilir.

Gözlenen tüm farmakodinamik etkiler, omeprazolün asit sekresyonu üzerindeki etkisi ile açıklanabilir.

Mide asidi sekresyonu üzerindeki etkisi:
İntravenöz omeprazol insanlarda doza bağlı mide asidi sekresyonu inhibisyonu oluşturur. Günde 20 mg oral tekrarlanan doz uygulamaları sonrasında olduğu gibi mide içi asiditede benzer bir redüksiyona hızla ulaşmak için, 40 mg intravenöz ilk doz önerilmektedir. Bu, mide içi asiditede hızlı bir düşüş ve hem i.v. enjeksiyon, hem de i.v. infüzyon için 24 saatte yaklaşık %90 ortalama düşüş ile sonuçlanır.
Asit sekresyonunun inhibisyonu, zamana karşı plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alan (EAA) ile bağlantılı olup omeprazolün gerçek plazma konsantrasyonu ile ilişkili değildir.

Omeprazol ile tedavi sırasında taşifilaksi gözlenmemiştir.

Helicobacter pylori üzerinde etkisi:
Helicobacter pylori mide ve barsak ülseri hastalıklarını içeren peptik ülser hastalığıyla ilgilidir, *H. pylori* gastrit gelişmesinde temel bir faktördür. Mide asiti ile birlikte *H. pylori* peptik ülser hastalığı gelişmesinde ana faktörlerdir. *H. pylori* mide kanser gelişim riskinin artması ile ilgili atrofik gastrit gelişiminde de temel bir faktördür.

Omeprazol ve antimikrobiyal ilaçlar ile *H. pylori'*nin eradikasyonu, semptomların hızla hafiflemesi, mukozal lezyonların yüksek oranda iyileşmesi ve uzun dönemde peptik ülser hastalığının hafiflemesi ile gastrointestinal kanama gibi komplikasyonların azalması ve uzun süreli sekresyon engelleyici tedavi ihtiyacının azalmasını sağlamaktadır.

Asit inhibisyonu ile ilgili diğer etkiler:
Uzun dönemli tedavide midedeki glandüler kistlerin oluşma sıklığı artabilir. Bu değişimler fizyolojiktir ve asit sekresyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıkar, iyi huyludur ve geri dönüşümlü gibi görünmektedir.
Proton pompası inhibitörleri dahil herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakteri sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

Sekresyon engelleyici tıbbi ürünler ile tedavi sırasında azalan asit sekresyonuna karşılık olarak serum gastrini artar. Aynı zamanda azalan mide asiditesine bağlı olarak kromogranin A (CgA) artar. Artan CgA düzeyi, nöroendokrin tümörlerin araştırılmasını engelleyebilir. Bundan kaçınmak için omeprazol tedavisi CgA ölçümlerinden 5 gün önce durdurulmalıdır. CgA ve gastrin düzeylerinin 5 gün sonra normale dönmemesi halinde, ölçümler, omeprazol tedavisinin kesilmesinden 14 gün sonra tekrarlanmalıdır.

Omeprazol ile uzun dönemli tedavi sırasında bazı hastalarda (çocuklar ve yetişkinlerde) Entero kromafin benzeri (ECL) hücrelerinin sayısında, muhtemelen artmış serum gastrin

düzeyleri ile ilişkili bir artış gözlenmiştir. Bulguların klinik olarak bir anlamının olmadığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz yoldan verildiğinden emilimi % 100'dür.

Dağılım:

Sağlıklı kişilerde görünür dağılım hacmi yaklaşık 0,3 L/kg vücut ağırlığıdır. Omeprazol plazma proteinlerine yaklaşık % 97 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Omeprazol, sitokrom P450 (CYP) sistemiyle tamamen metabolize olur. Metabolizasyonun büyük bir kısmı, plazmadaki ana metabolit olan hidroksiomeprazol oluşumundan sorumlu, polimorfik olarak ifade edilen spesifik izoform CYP2C19'a bağlıdır. Kalan kısım, omeprazol sülfon oluşumundan sorumlu olan bir diğer spesifik izoform CYP3A4'e bağımlıdır. Omeprazolun CYP2C19'a yüksek afinitesi sonucunda, omeprazol ve diğer CYP2C19 substratlarının yarışmalı inhibisyonu ve metabolik ilaç-ilaç etkileşmesi potansiyeli mevcuttur. Fakat, omeprazolun CYP3A4'e olan düşük afinitesinden dolayı diğer CYP3A4 substratlarının metabolizmasını inhibe etme potansiyeli yoktur. Ayrıca, omeprazolun ana CYP enzimleri üzerine inhibitor etkisi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Tek doz sonrası toplam plazma klirensi 30-40 L/saat'tir. Omeprazolun plazma eliminasyon yarı ömrü hem tek, hem de tekrarlanan günde tek doz oral uygulama sonrası bir saatten kısadır. Omeprazol dozlar arasında plazmadan tamamen elimine olur. İntravenöz yolla uygulanan dozun yaklaşık % 80'i metabolitler olarak idrar ile geri kalanı da temel olarak safra salgısından dolayı feçes ile atılmaktadır.

Omeprazol ve/veya metabolitleri (orneğin, sülfon) tarafından muhtemelen CYP2C19 enzimi inhibisyonunun neden olduğu sistemik klirensteki azalmaya bağlı olarak, omeprazolun plazma-zaman ölümünde eğri altında kalan alan değeri (EAA) tekrarlanan uygulamalar ile artar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Omeprazolun Eğri Altında Kalan Alanı (AUC) tekrarlayan uygulamalarda artar. Artış doza bağlıdır ve Doz/AUC oranı, tekrarlayan uygulamalarda doğrusal olmayan artış ile sonuçlanır. Bu zaman ve doz bağımlılığı, ilk geçiş metabolizasyonunun azalmasına bağlıdır ve muhtemelen omeprazol ve/veya metabolitlerinin (örneğin sülfon) CYP2C9 enzimine inhibitör etkisine bağlı azalan sistemik klirens sonucu oluşmaktadır.

Metabolitlerden hiçbirinin mide asit sekresyonu üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Yetersiz böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda omeprazol farmakokinetiği, sistemik biyoyararlanım ve eliminasyon hızı da dahil, değişmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Yetersiz karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda EAA artmaktadır, ancak omeprazolün günde tek doz oral yolla alınması herhangi bir birikime neden olmamıştır.

Yaşlılar:

Omeprazolün metabolizma hızı yaşlılarda biraz azalır (75-79 yaş arası).

Çocuklar:

Çocuklarda omeprazol i.v. kullanımına dair deneyim sınırlıdır.

Zayıf metabolizörler:

Kafkas halkının yaklaşık %3'ü ve Asya halkının %15-20'sinde fonksiyonel CYP2C19 enzimi eksikliği vardır ve bunlara zayıf metabolizörler denir. Bu bireylerde, omeprazolün metabolizması muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalizlenir. Omeprazolün günde 20 mg tekrarlanan uygulamalarından sonra, ortalama EAA, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlara göre zayıf metabolizörlerde ortalama 5 ila 10 kat fazladır. Ortalama pik plazma konsantrasyonları da 3 ila 5 kat fazladır. Bu bulgular omeprazol patolojisini etkilememektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Omeprazol ile ömür boyu tedavi edilen sıçanlarda ECL-hücre hiperplazisi ve karsinoidler gözlenmiştir. Bu değişmelere, asit salgısının uzun süreli baskılanmasına bağlı olarak gelişen, uzun süreli hipergastrinemi neden olur. H2-reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri ile tedavi ve kısmi fundektomiden sonra da benzer bulgulara rastlanmıştır. Bu nedenle bu değişmeler kullanılan ilaçlardan hiçbirinin tek başına direkt etkisine bağlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

OMEX, bir adet flakon ve bir adet çözücü ampulden oluşur.

Her flakonda,
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcısı)

Her çözücü ampulde,
Polietilen glikol 400
Sitrik asit monohidrat (pH ayarlayıcısı)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Tavsiye edilen şekilde kullanıldığında bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
Açılmamış ambalajında (karton kutuda): 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Dış ambalajından çıkarılmış flakonlar, ışıktan korunması koşulu ile normal oda sıcaklığında, 25°C altında 24 saate kadar muhafaza edilebilir.
Çözücüsünde çözüldükten sonra, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat ve buzdolabında 12 saat süre ile saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Flakon: 1 adet saydam Tip I cam, 10 ml flakon, bromobütil kauçuk tıpalı ve alüminyum/ plastik flip-off kapakla kapatılmıştır.
Çözücü ampul: Saydam Tip I cam, 10 ml ampul, 1 adet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.
Çevreyi korumak amacıyla kullanılmayan OMEX şehir suyuna veya çöpe atılmamalıdır.

I.V. enjeksiyon:
OMEX intravenöz yoldan yavaş olarak enjekte edilmelidir. Çözelti yalnızca ambalajında bulunan 10 ml çözücü ile hazırlanmalıdır **(başka bir çözücü kullanılmamalıdır).**
Hazırlama işleminin hatalı yapılması durumunda renk değişikliği meydana gelebilir.
Çözücüsünde çözüldükten sonra, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat ve buzdolabında 12 saat süre ile saklanabilir.
Hazırlamadan sonra enjeksiyon en az 2,5 dakikada, dakikada en fazla 4 ml uygulanacak şekilde yapılmalıdır. Çözelti, hazırlandıktan sonra 4 saat içinde uygulanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ
Centurion İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2017/447

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

30.06.2018