

CZĘŚĆ VI PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA PRODUKTU

VI.1 Elementy tabeli podsumowujących w EPAR

VI.1.1. Tabela podsumowująca kwestie bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> • Interakcje leku z klopidogrelem • Ryzyko hipomagnezemii przy długotrwałym stosowaniu • Ryzyko złamania kości (w szczególności – biodrowej, nadgarstka, kręgosłupa) • Interakcje leku z atazanawirem • Interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP1C19 • Zwiększone ryzyko zakażenia układu pokarmowego bakteriami <i>Salmonella</i> i <i>Campylobacter</i> • Interakcje leku z takrolimusem • Interakcje leku z metotreksatem • Podwyższenie stężenia chromograniny A (Cg A)
Ważne zidentyfikowane ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zmniejszonego wchłaniania cyjanokobalaminy (witaminy B12) przy długotrwałym stosowaniu. • Hiperplazja komórek ECL i rakowiaki
Brakujące informacje	N/D

VI.1.2. Tabela trwających i planowanych badań w planie rozwoju bezpieczeństwa farmakoterapii po wydaniu zezwolenia

Nie dotyczy.

VI.1.3. Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu

Nie dotyczy.

VI.1.4. Tabela podsumowująca działania minimalizujące ryzyko

Zastrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa	Rutynowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka
Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Interakcje leku z klopidogrelem	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.4 Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Rozpoczynając lub kończąc leczenie za pomocą omeprazolu, należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Zaobserwowano występowanie interakcji pomiędzy klopidogrelem i omeprazolem. Istotność kliniczna tej interakcji jest niepewna. Jako środek ostrożności, należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu i klopidogrelu.</p> <p>Sekcja 4.5: Wyniki badań z udziałem osób zdrowych wykazały prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakokinetycznych/ farmakodynamicznych pomiędzy klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/ dzienna dawka podtrzymująca 75 mg) i omeprazolem (dawka dzienna 80 mg doustnie), w wyniku których dochodzi do zmniejszenia</p>	Brak

	<p>ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu średnio o 46% oraz spadku maksymalnego hamowania agregacji płytek krwi (indukowanej przez ADP) o 16%.</p> <p>Niespójne dane dotyczące implikacji klinicznych interakcji farmakokinetycznych/ farmakodynamicznych z omeprazolem w kontekście poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych raportowano zarówno na podstawie obserwacji, jak i badań klinicznych. Jako środek ostrożności, należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu i klopidogrelu.</p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.</p>	
<p>Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Ryzyko hipomagnezemia przy długotrwałym stosowaniu</p>	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.8: Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Częstotliwość nieznana: hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii. Hipomagnezemia może być również związana z hipokalemią.</p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.</p>	Brak
<p>Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Ryzyko złamania kości (w szczególności – biodrowej, nadgarstka, kręgosłupa)</p>	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.8: Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, choroby tkanki łącznej i kostnej Rzadko występujące: złamanie kości biodrowej, nadgarstka, kręgosłupa</p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.</p>	
<p>Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Interakcje leku z atazanawirem</p>	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.4 Jednoczesne podawanie atazanawiru i inhibitorów pompy protonowej nie jest wskazane. W przypadku uznania, że jednoczesne podawanie atazanawiru i inhibitora pompy protonowej jest nieuniknione, zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną (np. zakażeń wirusowych) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg ze 100 mg rytonawiru; nie należy przekraczać dawki omeprazolu wynoszącej 20 mg.</p> <p>Sekcja 4.5 Stężenie atazanawiru w osoczu spada w przypadku jednoczesnego podawania z omeprazolem. Jednoczesne stosowanie omeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane. Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz dziennie) i atazanawiru 300</p>	Brak

	<p>mg/ rytonawiru 100 mg zdrowym ochotnikom skutkowało spadkiem o 75% ekspozycji na atazanawir. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg niekoniecznie zrekompensuje wpływ omeprazolu na ekspozycję na atazanawir.</p> <p>Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg raz dziennie) i atazanawiru 400 mg/ rytonawiru 100 mg zdrowym ochotnikom skutkowało spadkiem o około 30% ekspozycji na atazanawir w porównaniu z dawką atazanawiru 300 mg/ rytonawiru 100 mg raz dziennie.</p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.</p>	
<p>Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP1C19</p>	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19.</p> <p>Rozpoczynając lub kończąc leczenie za pomocą omeprazolu, należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Zaobserwowano występowanie interakcji pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem. Istotność kliniczna tej interakcji jest niepewna. Jako środek ostrożności, należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu i kłopidogrelu.</p> <p>Sekcja 4.5:</p> <p>Omeprazol jest umiarkowanie silnym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego omeprazol. Dlatego też metabolizm stosowanych równolegle substancji aktywnych także metabolizowanych przez CYP2C19 może ulec obniżeniu, a narażenie układowe na te substancje może wzrosnąć. Przykładami takich leków są R-warfaryna i inni antagoniści witaminy K, cilostazol, diazepam i fenytoina.</p> <p>Sekcja 5.2:</p> <p>Omeprazol jest metabolizowany całkowicie przez układ cytochromu P450 (CYP). Znaczna część jego metabolizmu zależy od polimorficznie wyrażonego CYP2C19, odpowiedzialnego za tworzenie hydroksyomeprazolu, głównego metabolitu w osoczu. Pozostała część zależy od innego specyficznego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W związku z wysokim powinowactwem do omeprazolu CYP2C19, istnieje możliwość kompetytywnego hamowania i metabolicznych interakcji z innymi substratami CYP2C19. Jednak ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4, omeprazol nie ma hamuje metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto, omeprazol nie ma hamującego wpływu na główne enzymy układu CYP.</p> <p>Około 3% populacji kaukaskiej i 15–20% populacji azjatyckiej nie ma funkcjonalnego enzymu CYP2C19.; są to tak zwane osoby słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany</p>	<p>Brak</p>

	<p>głównie przez CYP3A4. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę po 20 mg omeprazolu, średnia wartość AUC była od 5 do 10 razy większa u osób słabo metabolizujących niż u osób mających funkcjonalny enzym CYP2C19 (intensywnie metabolizujących). Średnie stężenia w osoczu były również większe o 3 do 5 razy. Ustalenia te nie mają wpływu na dawkowanie omeprazolu.</p> <p>AUC omeprazolu wzrasta po wielokrotnym podaniu. Wzrost ten zależy od dawki i powoduje nieliniową zależność dawka-AUC po wielokrotnym podaniu. Ta zależność od czasu i dawki jest spowodowana zmniejszeniem efektu pierwszego przejścia i klirensu układowego, prawdopodobnie poprzez zahamowanie aktywności enzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon).</p>	
<p>Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Zwiększone ryzyko zakażenia układu pokarmowego bakteriami <i>Salmonella</i> i <i>Campylobacter</i></p>	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.4: Inhibitory pompy protonowej mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zakażenia przewodu pokarmowego bakteriami <i>Salmonella</i> i <i>Campylobacter</i></p> <p>Sekcja 4.8: Zaburzenia układu pokarmowego Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 0000$): Kandydoza układu pokarmowego Nieznane (zapadalność nie do ustalenia na podstawie dostępnych danych): mikroskopowe zapalenie jelita grubego</p> <p>Sekcja 5.1: Zmniejszona kwasowość kwasu żołądkowego, spowodowana przez dowolne przyczyny, włącznie ze stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, skutkuje wzrostem liczby bakterii, powszechnie występujących w układzie pokarmowym. Leczenie za pomocą leków zmniejszających kwasowość może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażenia układu pokarmowego takimi bakteriami, jak <i>Salmonella</i> i <i>Campylobacter</i></p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.</p>	Brak
<p>Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Interakcje leku z takrolimusem</p>	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.5: Przy jednoczesnym stosowaniu omeprazolu i takrolimusu zaobserwowano podwyższenie stężenia tego ostatniego w surowicy. Należy stosować wzmożony nadzór stężenia takrolimusu, jak również funkcjonowania nerek (klirens kreatyniny) i odpowiednio regulować dawkowanie takrolimusu stosownie do potrzeb.</p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie</p>	Brak

	produktu wyłącznie na receptę.	
Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Interakcje leku z metotreksatem	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.5</p> <p>U niektórych pacjentów zaobserwowano, że równoczesne stosowanie metotreksatu z inhibitorami pompy protonowej prowadziło do zwiększenia stężenia metotreksatu. Dlatego też u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania omeprazolu.</p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.</p>	Brak
Ważne zidentyfikowane zagrożenia: Podwyższenie stężenia chromograniny A (Cg A)	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.4</p> <p><u>Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych</u></p> <p>Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może wpływać na wynik badania w kierunku guzów neuroendokrynych. W celu uniknięcia takiego zakłócenia należy tymczasowo przerwać leczenie omeprazolem na przynajmniej 5 dni przed pomiarem CgA</p> <p>Sekcja 5.1:</p> <p>Podczas leczenia lekami przeciwwydzielniczymi, stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. W wyniku zmniejszonej kwaśności kwasu żołądkowego zwiększa się również stężenie chromograniny A (CgA). Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może wpływać na wynik badania w kierunku guzów neuroendokrynych. Dane literaturowe wskazują, aby leczenie inhibitorami pompy protonowej przerwać przynajmniej 12-5 dni wcześniej przed pomiarem CgA. Jeśli stężenia CgA i gastryny nie wróciły do normy po 5 dniach, badania należy powtórzyć po 14 dniach po odstawieniu omeprazolu.</p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.</p>	Brak
Ważne potencjalne zagrożenia: Ryzyko zmniejszonego wchłaniania cyjanokobalaminy (witaminy B12) przy długotrwałym stosowaniu.	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 4.4:</p> <p>Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące żołądkowe wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) ze względu na hipo- lub achlorhydrię. Należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi lub z czynnikami ryzyka sprzyjającymi zmniejszeniu wchłaniania witaminy B12 podczas długotrwałego leczenia.</p>	Brak

	Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.	
Istotne potencjalne zagrożenia: Hiperplazja komórek ECL i rakowiaki	<p>Proponowany tekst informacji o produkcie (przeznaczony dla lekarzy przepisujących lek) zawiera następujące informacje na temat tego zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa:</p> <p>Sekcja 5.1: U niektórych pacjentów (zarówno dorosłych, jak i dzieci) podczas długotrwałego leczenia omeprazolem obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, prawdopodobnie związane ze zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Obserwacje te nie zostały uznane za klinicznie istotne.</p> <p>Sekcja 5.3: W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, które były prowadzone przez całe życie badanych zwierząt, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku.</p> <p>Innym stosowanym rutynowo środkiem minimalizującym ryzyko jest udostępnianie produktu wyłącznie na receptę.</p>	Brak

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Zdroviprazol przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Refluks żołądkowo-przelykowy

Refluks żołądkowo-przelykowy to schorzenie, w wyniku którego treść żołądkowa (żywność i napoje) cofa się z żołądka do przełyku (łączycego gardło z żołądkiem). Może to powodować podrażnienie przełyku, zgagę oraz inne objawy. Refluks żołądkowo-przelykowy występuje u nawet 20% dorosłej populacji świata zachodniego. Otyłość, palenie tytoniu, używanie alkoholu, ciąża oraz stosowanie niektórych leków zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia refluksu żołądkowo-przelykowego. Schorzenie to może prowadzić do powikłań, takich, jak uszkodzenie wyściółki przełyku, co zwiększa ryzyko choroby nowotworowej (przełyk Barretta), zwężenie przełyku w wyniku zbliznowacenia, wrzody przełyku oraz podrażnienie i skurcz dróg oddechowych w związku z oddziaływaniem kwasu. U większości osób, zmiana stylu życia oraz stosowanie leków przynosi poprawę. Jednak wielu pacjentów musi kontynuować przyjmowanie leków, co umożliwi kontrolowanie objawów.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Omeprazol stosuje się w leczeniu refluksu żołądkowo-przelykowego. Jest to schorzenie, w którym kwas żołądkowy cofa się z żołądka do przełyku. Większość pacjentów cierpi na takie objawy, jak zgaga, uczucie pełności, trudności w przełykaniu i trawieniu. Zgaga występuje regularnie częściej u osób palących, kobiet w ciąży, u osób nadużywających alkoholu, otyłych oraz w grupie wiekowej pomiędzy 35 i 64 rokiem życia. Na ogół stosuje się leki redukujące ilość kwasu solnego, wytwarzanego w żołądku (leki zobojętniające nadmiar kwasu solnego w żołądku). W przypadku pacjentów o dużej częstotliwości występowania objawów stosuje się leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, cymetydyna, ranitydyna i famotydyna). Badanie przeprowadzone z udziałem dzieci (w wieku od 1 do 16 lat) z ciężkim zapaleniem przełyku z zrzucania treści żołądkowej (zaczerwienienie i obrzęk wyściółki przełyku), wykazało poprawę przy podaniu omeprazolu w dawce od 0,7 do 1,4 mg/kg w 90% przypadków, jak również istotne złagodzenie objawów refluksu.

W badaniu z udziałem dzieci w wieku od 0 do 24 miesięcy z refluksem żołądkowo-przełykowym, pacjentom podawano dawkę 0,5, 1,0 lub 1,5 mg omeprazolu na kilogram masy ciała. Częstotliwość występowania wymiotów / zrzucania treści żołądkowej spadła o 50% po 8 tygodniach leczenia bez względu na dawkę.

W innym badaniu (badanie Heliot) omeprazol, stosowany w połączeniu z dwoma antybiotykami (amoksycylina i klarytromycyna), okazał się bezpieczny i skuteczny w leczeniu zakażenia H. pylori u dzieci w wieku od 4 lat z zapaleniem żołądka: wskaźnik eradykacji: 74,2% (23/31 pacjentów) przy zastosowaniu omeprazolu + amoksycyliny + klarytromycyny w porównaniu do 9,4% (3/32 pacjentów) przy zastosowaniu amoksycyliny + klarytromycyny. Nie wykazano korzyści w odniesieniu do objawów niestrawności (dyspepsji). Badanie nie podaje informacji na temat dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Jednakże, badania te przeprowadzono z użyciem wprowadzonego już na rynek produktu Losec (AstraZeneca, Wielka Brytania), nie przeprowadzono natomiast badań dotyczących oczekiwanych korzyści stosowania Omeprazolu Hetero ze względu na jego podobieństwo do preparatu Losec.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zagrożenia zidentyfikowane

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Interakcje leku z kłopidogrelem (leku zapobiegającego zakrzepicy)	Zaobserwowano interakcje pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem.	Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, że pacjent przyjmuje kłopidogrel (lek zapobiegający zakrzepicy). Należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu i kłopidogrelu.
Ryzyko hipomagnezemii (niskiego stężenia magnezu we krwi) przy długotrwałym stosowaniu	Pacjent może doświadczyć działań niepożądanych hipomagnezemii (niskiego stężenia magnezu we krwi), częstotliwość występowania nie jest znana.	Nie należy przyjmować tego leku przez dłużej niż 14 dni bez konsultacji z lekarzem.
Ryzyko złamania kości (szczególnie kości biodrowej, nadgarstka, kręgosłupa)	U pacjenta może wystąpić nietypowe działanie niepożądane w postaci złamania kości biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa.	Zachować ostrożność przy stosowaniu u pacjentów powyżej 55 roku życia lub cierpiących na chorobę kości.
Interakcje leku z atazanawirem	Jednoczesne stosowanie omeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane ze względu na możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami.	Należy poinformować lekarza, że pacjent przyjmuje atazanawir.
Interakcje leku z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19	Jednoczesne stosowanie omeprazolu i leków metabolizowanych przez CYP2C19 nie jest zalecane ze względu na możliwość wystąpienia interakcji.	Pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę, że przyjmuje kłopidogrel (zapobiegający zakrzepicy) lub leki rozrzedzające krew, jak warfaryna czy antagoniści witaminy K. Lekarz może zdecydować o konieczności monitorowania pacjenta w trakcie przyjmowania leku.
Infekcje żołądka (podwyższone ryzyko zakażeń układu pokarmowego bakteriami Salmonella i Campylobacter)	Leczenie omeprazolem powoduje nieznacznie podwyższone ryzyko infekcji żołądka/ biegunki zakaźnej.	Należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem lub po rozpoczęciu przyjmowania leku o bólach żołądka, niestrawności, ciężkiej lub uporczywej bieguncie (biegunka zakaźna). Należy także poinformować o tym lekarza, jeśli pacjent cierpiał

		wcześniej z powodu wrzodów żołądka lub przeszedł operację przewodu pokarmowego.
Interakcje leku z takrolimusem (lek przyjmowany w związku z przeszczepami narządów)	Jednoczesne stosowanie omeprazolu i takrolimusu skutkuje podwyższeniem stężenia takrolimusu we krwi.	Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu takrolimusu. Pacjent powinien być monitorowany pod kątem stężenia takrolimusu we krwi oraz funkcjonowania nerek, a dawkowanie takrolimusu powinno być odpowiednio regulowane.
Interakcje leku z metotreksatem (lek stosowany w chemioterapii w dużych dawkach w leczeniu nowotworów)	U niektórych pacjentów obserwuje się podwyższone stężenie metotreksatu w przypadku jednoczesnego stosowania omeprazolu.	Należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje metotreksat. Lekarz może zmienić dawkowanie w przypadku, gdy pacjent przyjmuje duże dawki metotreksatu.
Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych (Podwyższenie stężenia chromograniny A (Cg A))	Podwyższone stężenie Cg A oraz gastryny (hormonu żołądkowego) w surowicy stwierdzono w trakcie leczenia tym preparatem. Fakt ten może wpływać na wynik badania w kierunku guzów	Należy zaprzestać podawania omeprazolu na co najmniej 5 dni przed badaniem Cg A. Jeśli stężenie Cg A i gastryny nie znormalizuje się w ciągu 5 dni, należy powtórzyć pomiary po 14 dniach od całkowitego odstawienia omeprazolu.

Ważne zagrożenia potencjalne

Ryzyko	Dostępne informacje
Ryzyko zmniejszonego wchłaniania cyjanokobalaminy (witaminy B12) przy długotrwałym stosowaniu.	Omeprazol może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy). Należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi lub z czynnikami ryzyka sprzyjającymi zmniejszeniu wchłaniania witaminy B12 podczas długotrwałego leczenia.
Hiperplazja komórek ECL i rakowiaki	U niektórych pacjentów (zarówno dorosłych, jak i dzieci) podczas długotrwałego leczenia omeprazolem obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL (komórek znajdujących się w wyściółce przełyku) prawdopodobnie związane ze zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Brak	

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla wszystkich leków sporządza się charakterystykę produktu leczniczego (CHPL), która służy lekarzom, farmaceutom oraz innym specjalistom medycyny jako źródło szczegółowych informacji na temat stosowania leku, ryzyk i zaleceń związanych z ich minimalizowaniem. Skrócona wersja CHPL jest dostępna w formie ulotki dołączonej do opakowania. Środki opisane w tych dokumentach znane są jako rutynowe środki minimalizujące ryzyko.

Dla tego leku nie określono dodatkowych środków minimalizujących ryzyko.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
2.0	Sierpień 2015	<p>Dodano następujące istotne informacje o zagrożeniach dla bezpieczeństwa:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP2C192. Zwiększone ryzyko zakażeń układu pokarmowego bakteriami Salmonella i Campylobacter3. Interakcje leku z takrolimusem4. Interakcje leku z metotreksatem5. Wzrost stężenia chromograniny A (Cg A) <p>Dodano następujące istotne informacje o potencjalnych zagrożeniach dla bezpieczeństwa: Hiperplazja komórek ECL i rakowiaki Zidentyfikowane zagrożenie dla bezpieczeństwa (Ryzyko obniżenia stężenia klopidogrelu w osoczu w związku z interakcją” zaktualizowane jako interakcje leku z klopidogrelem.</p>	RMP aktualizowano na podstawie Projektu raportu oceny RMS Dzień 120 (PT/H/1287/001-002/DC) z dnia 9 lipca 2015 r.