

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ortanol Max, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka dojelitowa, twarda, zawiera 20 mg omeprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka dojelitowa, twarda, zawiera 177 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Kapsułka w kolorze białym, z nadrukiem OME 20, zawierająca białe lub beżowe peletki (granulki).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ortanol Max w kapsułkach dojelitowych jest wskazany do stosowania w leczeniu objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (np. zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej) u pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Zalecane dawkowanie to 20 mg raz na dobę przez 14 dni.

W celu uzyskania złagodzenia objawów może być konieczne przyjmowanie kapsułek przez 2 lub 3 kolejne dni.

U większości pacjentów zgaga ustępuje całkowicie w ciągu 7 dni. Po całkowitym ustąpieniu dolegliwości leczenie należy zakończyć.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni poradzić się lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania produktu Ortanol Max (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania leku

Ortanol Max należy przyjmować rano. Kapsułki należy połykać w całości (bez żucia i rozgryzania),

popijając szklanką wody.

Pacjenci z zaburzeniami połykania

Kapsułkę można otworzyć i albo połknąć jej zawartość, popijając połową szklanki niegazowanej wody, albo wymieszać z kwaśnym sokiem owocowym lub musem jabłkowym. Zawiesinę należy wypić natychmiast (lub w czasie 30 minut od przygotowania). W każdym przypadku zawiesinę należy wymieszać bezpośrednio przed wypiciem, a po jej przyjęciu należy wypić pół szklanki wody. **NIE NALEŻY UŻYWAĆ** mleka lub wody gazowanej.

Alternatywnie, pacjent może ssać kapsułkę i połknąć peletki, popijając połową szklanki wody. Powlekanych peletek zawartych w kapsułce nie wolno żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego (wymienioną w punkcie 6.1).

Omeprazolu, podobnie jak innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (np. istotnego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, wymiotów krwistych lub smolistych stolców), a także podejrzenia lub stwierdzenia owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych, ponieważ leczenie produktem Ortanol Max może złagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru oraz inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli stosowanie łączne atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej jest uznane za konieczne, zaleca się dokładne kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta (np. ocena miana wirusa) oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawiru do 100 mg. Nie należy stosować dawki omeprazolu większej niż 20 mg.

Omeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Na początku i po zakończeniu leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Obserwowano interakcję między klopidoogrelem a omeprazolem (patrz punkt 4.5), ale jej znaczenie kliniczne nie jest pewne. Jednak nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu oraz klopidoogrelu.

Produkt Ortanol Max zawiera laktozę i dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Zmniejszenie przez omeprazol kwasowości soku żołądkowego powoduje wtórne zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy, co może być przyczyną uzyskania fałszywie dodatnich wyników testów diagnostycznych wykrywających guzy neuroendokrynne. W celu uniknięcia takiego działania stosowanie omeprazolu należy wstrzymać co najmniej 5 dni przed oznaczeniem stężenia CgA.

Pacjenci z długotrwale występującymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagą powinni regularnie zgłaszać się do lekarza. Szczególnie pacjenci w wieku powyżej 55 lat, przyjmujący jakiegokolwiek wydawane bez recepty leki na niestrawność lub zgagę, powinni poinformować o tym farmaceutę lub lekarza.

Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Ortanol Max. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Pacjenta/kę należy pouczyć, aby skonsultował/a się z lekarzem, jeżeli:

- miał/a wcześniej owrzodzenie żołądka lub zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego;
- przyjmuje w sposób ciągły leki na niestrawność lub zgagę przez 4 tygodnie lub dłużej;
- ma żółtaczkę lub ciężką chorobę wątroby;
- jest w wieku ponad 55 lat i występują u niego/niej nowe objawy lub objawy, które w ostatnim czasie uległy zmianie.

Pacjenci nie powinni przyjmować omeprazolu zapobiegawczo.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

Zmniejszona kwaśność wewnątrzżołądkowa podczas leczenia omeprazolem może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie jest zależne od pH treści żołądkowej.

Nelfinawir, atazanawir

W przypadku podawania w skojarzeniu z omeprazolem stężenia w osoczu nelfinawiru i atazanawiru są zmniejszone.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) powoduje zmniejszenie średniej ekspozycji na nelfinawir o około 40% oraz zmniejszenie średniej ekspozycji na farmakologicznie czynny metabolit M8 o około 75-90%. Interakcja ta może również obejmować hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19.

Jednoczesne stosowanie omeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 300 mg/rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensuje wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg jeden raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 400 mg/rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu ze stosowaniem atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg jeden raz na dobę.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny zdrowym ochotnikom powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10%. Objawy toksyczności digoksyny były obserwowane rzadko. Jednak należy zachować ostrożność podczas stosowania omeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy zastosować zwiększoną kontrolę działania leczniczego digoksyny.

Klopidogrel

W badaniu klinicznym ze skrzyżowanym schematem leczenia (crossover study) klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę) zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z omeprazolem (dawka 80 mg podawana w tym samym czasie, co klopidogrel) był podawany przez 5 dni. Ekspozycja na aktywny metabolit klopidogrelu była zmniejszona o 46% (w dniu 1.) oraz o 42%

(w dniu 5.), gdy klopidogrel oraz omeprazol były podawane jednocześnie. Przy jednoczesnym podawaniu obu leków średnie hamowanie agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) było zmniejszone o 47% (po 24 godzinach) oraz o 30 % (w dniu 5.). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu o różnych porach nie zapobiega ich interakcji, co prawdopodobnie wynika z hamującego działania omeprazolu na aktywność izoenzymu CYP2C19. Z badań obserwacyjnych i klinicznych otrzymano niespójne dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD w zakresie poważnych incydentów krążeniowych.

Inne substancje czynne

Wehłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu i itrakonazolu jest istotnie zmniejszone, dlatego ich skuteczność kliniczna też może być zmniejszona. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu oraz erlotynibu z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego izoenzymu metabolizującego omeprazol. Z tego względu metabolizm stosowanych jednocześnie substancji czynnych, również metabolizowanych przez CYP2C19, może być zmniejszony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te substancje może być zwiększona. Do substancji takich należą między innymi: R-warfaryna oraz inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol

Omeprazol podawany zdrowym osobnikom w dawkach 40 mg w badaniu z dawkowaniem w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*) zwiększał wartości C_{max} oraz AUC cylostazolu odpowiednio o 18% oraz o 26%, a jednego z jego głównych metabolitów odpowiednio o 29% oraz 69%.

Fenytoina

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia omeprazolem oraz w przypadku dostosowywania dawki fenytoiny. Kontrola i dalsze dostosowanie dawki powinny zostać przeprowadzone na zakończenie leczenia omeprazolem.

Mechanizm nieznan

Sakwinawir

Jednoczesne podawanie omeprazolu z sakwinawirem/rytonawirem powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru w osoczu do około 70% i było dobrze tolerowane przez pacjentów z zakażeniem wirusem HIV.

Takrolimus

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jego równoczesnego stosowania z omeprazolem. Podczas skojarzonego stosowania należy zwiększyć kontrolę stężenia takrolimusu oraz czynności nerek (klirens kreatyniny) i w razie konieczności dostosować dawkę takrolimusu.

Metotreksat

Opisywano zwiększenie stężenia metotreksatu w surowicy podczas jego jednoczesnego stosowania z inhibitorami pompy protonowej. U pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu może być konieczne wstrzymanie leczenia omeprazolem.

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 oraz CYP3A4, substancje czynne znane z hamującego wpływu na CYP2C19 lub CYP3A4 (takie, jak klarytromycyna oraz worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy przez zmniejszenie tempa jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie worykonazolem skutkowało ponaddwukrotnym zwiększeniem ekspozycji na omeprazol. Ze względu to, że duże dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, dostosowanie dawkowania omeprazolu nie jest konieczne. Jednak dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz wtedy, gdy wskazane jest

długotrwałe leczenie.

Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Substancje czynne o znanym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 lub obu tych układów enzymatycznych (takie, jak ryfampicyna oraz dziurawiec) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w surowicy przez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) nie wskazują na niekorzystny wpływ omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu/novorodka. Omeprazol może być stosowany podczas ciąży.

Omeprazol przenika do mleka kobiecego, lecz stosowany w dawkach leczniczych nie wpływa niekorzystnie na dziecko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ortanol Max nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe jest wystąpienie niepożądanych reakcji na lek, takich jak zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W razie ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie oraz nudności i (lub) wymioty.

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu omeprazolu do obrotu rozpoznano lub podejrzewano wystąpienie następujących działań niepożądanych. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki. Wyszczególnione niżej reakcje niepożądane podzielono według częstości oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia immunologiczne	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko	Hiponatremia
Bardzo rzadko	Hipomagnezemia. Ciężka hipomagnezemia może spowodować hipokalcemię.
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna
Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy
Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
Rzadko	Zaburzenia smaku

Zaburzenia oka	
Rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności i (lub) wymioty
Rzadko	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
Bardzo rzadko	Niestrawność
Częstość nieznana	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko	Wypadanie włosów (łysienie), nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Częstość nieznana	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko	Bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Rzadko	Zwiększona potliwość

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania omeprazolu oceniano łącznie u 310 dzieci w wieku od 0 do 16 lat, których choroba wiązała się z wydzielaniem kwasu solnego. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego leczenia 46 dzieci, które podczas badania klinicznego otrzymywały przez okres do 749 dni omeprazol w podtrzymującym leczeniu ciężkiego nadżerkowego zapalenia błony śluzowej przetyku. Profil działań niepożądanych był zasadniczo taki sam, jak u dorosłych poddanych zarówno krótko-, jak i i długotrwałemu leczeniu. Brak danych dotyczących wpływu długotrwałego stosowania omeprazolu na proces dojrzewania i wzrastanie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat wpływu przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia dotyczyły

zastosowania pojedynczej dawki doustnej do 2400 mg omeprazolu (dawki 120-krotnie większej niż zalecana dawka kliniczna). Obserwowane objawy przedawkowania omeprazolu to: nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka i bóle głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję, splątanie.

Wszystkie objawy opisywane po przedawkowaniu omeprazolu były przemijające i nie obserwowano po ich ustąpieniu poważnych skutków klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyka pierwszego rzędu). W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej.

Kod ATC: A02BC01

Mechanizm działania

Omeprazol, racemiczna mieszanina dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce ukierunkowanego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego przy podawaniu jeden raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej - H^+/K^+ -ATP-azy. Wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia bardzo skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

Działania farmakodynamiczne

Wszystkie obserwowane działania farmakodynamiczne omeprazolu można wytłumaczyć jego wpływem na wydzielanie kwasu solnego.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Doustne podawanie omeprazolu raz na dobę zapewnia szybkie i utrzymujące się hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przez całą dobę (tak w ciągu dnia, jak i w nocy), przy czym maksymalne działanie jest osiągnięte po 4 dniach podawania leku. Po tym czasie stosowania omeprazolu w dawce 20 mg na dobę u pacjentów z wrzodem dwunastnicy następuje utrzymujące się zmniejszenie 24-godzinnej (dobowej) kwaśności soku żołądkowego średnio o około 80%. Średnie zmniejszenie maksymalnego wydzielania kwasu solnego po stymulacji pentagastryną wynosi około 70% po 24 godzinach od podania omeprazolu.

Doustne stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy zapewnia utrzymanie wartości pH w żołądku ≥ 3 przez średnio 17 godzin w ciągu doby.

W następstwie zmniejszonego wydzielania kwasu solnego i zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego omeprazol zmniejsza/normalizuje w sposób zależny od dawki ekspozycję przełyku na wpływ kwaśnej treści żołądkowej u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest związany z wielkością pola pod krzywą zależności stężenia omeprazolu w osoczu od czasu (AUC); nie ma natomiast związku z faktycznym, chwilowym stężeniem leku w osoczu.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem zgłaszano nieco zwiększoną częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mają charakter łagodny i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny, w tym także w wyniku stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczbę bakterii w żołądku, które występują w warunkach fizjologicznych w przewodzie pokarmowym. Leczenie preparatami zmniejszającymi wydzielanie kwasu może prowadzić do nieco większego ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) ze względu na niedokwasność lub bezkwasność (hipo- lub achlorhydrię). Tę możliwość należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi lub z obecnością czynników ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B₁₂, u których stosowane jest długotrwałe leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Omeprazol nie jest trwały w środowisku kwaśnym i dlatego podawany jest doustnie w postaci kapsułek wypełnionych powlekanymi peletkami dojelitowymi. **Wchłanianie omeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1-2 godzinach od podania.** Omeprazol jest wchłaniany w jelicie cienkim przez 3-6 godzin. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność omeprazolu. Ogólnoustrojowa dostępność (biodostępność) omeprazolu po jednorazowym podaniu doustnym wynosi około 40%. Podawanie wielokrotne raz na dobę zwiększa biodostępność do około 60%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w 97%.

Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, który powoduje powstanie głównego metabolitu występującego w osoczu - hydroksyomeprazolu. Pozostała część metabolizmu zależna jest od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W wyniku silnego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami będącymi substratami dla CYP2C19. Jednak ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4 omeprazol nie hamuje metabolizmu innych substratów CYP3A4. Nie hamuje aktywności głównych enzymów układu CYP.

W przybliżeniu u 3% populacji kaukaskiej i u 15-20% populacji azjatyckich brak czynnego enzymu CYP2C19, a osoby takie określane są jako słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. W przypadku wielokrotnego podawania pojedynczej dawki dobowej omeprazolu wynoszącej 20 mg, średnie pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) było od 5 do 10 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynną postacią izoenzymu CYP2C19 (osób szybko metabolizujących). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były większe od 3 do 5 razy. Jednak z danych tych nie wynikają żadne konsekwencje dla dawkowania omeprazolu.

Wydalanie

Okres półtrwania omeprazolu w osoczu w fazie eliminacji jest zwykle krótszy niż 1 godzina, zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza między kolejnymi dawkami bez tendencji do

kumulacji podczas podawania jeden raz na dobę. Prawie 80% podanej doustnie dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem. Pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

Wartość AUC dla omeprazolu zwiększa się w sposób zależny od dawki podczas podawania wielokrotnego, co skutkuje nieliniową zależnością dawka-AUC po podaniu wielokrotnym. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanych hamowaniem izoenzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon). Nie stwierdzono żadnego wpływu metabolitów omeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest osłabiony, co skutkuje zwiększeniem wartości AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do kumulacji przy podawaniu jeden raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność oraz tempo eliminacji, są niezmiennie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

Tempo metabolizmu omeprazolu jest nieco zmniejszone u pacjentów wieku podeszłym (75-79 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach, w których szczury otrzymywały omeprazol przez całe życie, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu w żołądku. Podobne obserwacje poczyniono po leczeniu antagonistami receptorów H₂, inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowym wycięciu dna żołądka. Z tego względu zmiany te nie są wynikiem bezpośredniego działania jakiegokolwiek pojedynczej substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza bezwodna

Powidon

Polisorbat 80

Magnezu tlenek

Talk

Kwasu metakrylowego kopolimer, dyspersja typu C, 30% wodna dyspersja (d.s. 38,700 mg)

Trietylu cytrynian

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz

Szelak, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E172)

lub

Szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, stężony roztwór amoniaku, potasu

wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7 lub 14 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1301

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3.09.1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.10.2015