

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nozer, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Nozer, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nozer 20 mg: każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 20 mg omeprazolu.

Nozer 40 mg: każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 40 mg omeprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka Nozer 20 mg zawiera 5 mg laktozy;

każda kapsułka Nozer 40 mg zawiera 9 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Nozer 20 mg: kapsułki dojelitowe 17,3 do 17,9 mm, z różową częścią dolną oznakowaną „20” i brązowym wieczkiem oznakowanym „O”, zawierające peletki powlekane dojelitowo.

Nozer 40 mg: kapsułki dojelitowe, twarde 21,0 do 21,6 mm, z brązową częścią dolną oznakowaną „40” i brązowym wieczkiem oznakowanym „O”, zawierające peletki powlekane dojelitowo.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nozer jest wskazany:

u dorosłych:

- w leczeniu wrzodu dwunastnicy;
- w zapobieganiu nawrotom wrzodu dwunastnicy;
- w leczeniu wrzodu żołądka;
- w zapobieganiu nawrotom wrzodu żołądka;
- w leczeniu eradykacyjnym *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w chorobie wrzodowej, w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami;
- w leczeniu wrzodu żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych);
- w zapobieganiu chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanym z przyjmowaniem NLPZ;
- w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku;
- w długookresowym leczeniu podtrzymującym pacjentów po wygojeniu refluksowego zapalenia przełyku;
- w leczeniu objawowej choroby refluksowej przełyku;
- w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona;

u dzieci i młodzieży:

dzieci w wieku powyżej 1 roku oraz o masie ciała ≥ 10 kg

- w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku;
- w leczeniu objawowym zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku;

dzieci w wieku powyżej 4 lat i młodzież

- w leczeniu wrzodu dwunastnicy wywołanego przez *H. pylori*, w skojarzeniu z antybiotykami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Leczenie owrzodzenia dwunastnicy

U pacjentów z czynną chorobą wrzodową dwunastnicy zaleca się podawanie 20 mg produktu leczniczego Nozer raz na dobę. U większości pacjentów gojenie następuje w ciągu dwóch tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie doszło do pełnego wygojenia, zwykle następuje ono podczas kolejnych dwóch tygodni leczenia. U pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy oporną na leczenie, zaleca się 40 mg omeprazolu raz na dobę a proces gojenia trwa około czterech tygodni.

Zapobieganie nawrotom owrzodzeń dwunastnicy

W celu zapobiegania nawrotom owrzodzeń dwunastnicy u pacjentów *H. pylori*-ujemnych oraz gdy eradykacja *H. pylori* nie jest możliwa, zaleca się stosowanie 20 mg produktu Nozer raz na dobę. U niektórych pacjentów może wystarczyć 10 mg raz na dobę. W razie niepowodzenia terapii dawkę można zwiększyć do 40 mg.

Leczenie owrzodzeń żołądka

Zalecana dawka produktu leczniczego Nozer wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów gojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie doszło do wygojenia, zwykle następuje ono podczas kolejnych czterech tygodni. U pacjentów z owrzodzeniem żołądka opornym na leczenie, zaleca się 40 mg omeprazolu raz na dobę, a proces gojenia trwa około ośmiu tygodni.

Zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka

W celu zapobiegania nawrotom owrzodzenia żołądka u pacjentów z chorobą wrzodową oporną na leczenie zaleca się podawanie produktu Nozer 20 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę.

Schematy zalecane w celu eradykacji zakażenia Helicobacter pylori u pacjentów z chorobą wrzodową

W celu eradykacji zakażenia *H. pylori*, przy wyborze antybiotyków należy uwzględnić indywidualną tolerancję leków przez pacjenta oraz należy kierować się krajowymi, regionalnymi oraz lokalnymi wytycznymi dotyczącymi lekooporności i sposobu leczenia.

- Nozer 20 mg + klarytromycyna 500 mg + amoksycylina 1000 mg, dwa razy na dobę przez jeden tydzień, lub
- Nozer 20 mg + klarytromycyna 250 mg (lub 500 mg) + metronidazol 400 mg (lub 500 mg albo tynidazol 500 mg), dwa razy na dobę przez jeden tydzień, lub
- Nozer 40 mg jeden raz na dobę z amoksycyliną 500 mg trzy razy na dobę oraz metronidazolem 400 mg (lub 500 mg albo tynidazolem 500 mg) trzy razy na dobę, przez jeden tydzień.

Jeżeli po zakończeniu kuracji według któregośkolwiek z podanych wyżej schematów terapeutycznych u pacjenta utrzymuje się zakażenie *H. pylori*, leczenie można powtórzyć.

Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ

Zaleca się podawanie produktu Nozer 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów gojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie doszło do pełnego wygojenia w czasie pierwszego etapu leczenia, zwykle następuje ono podczas kolejnych czterech tygodni podawania leku.

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy u pacjentów z podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia związanym ze stosowaniem NLPZ

W zapobieganiu owrzodzeniom żołądka lub dwunastnicy związanym ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z podwyższonym ryzykiem (wiek >60 lat, wcześniejsze występowanie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, wcześniejsze występowanie krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego) zaleca się stosowanie produktu Nozer w dawce 20 mg raz na dobę.

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

Zaleca się podawanie 20 mg produktu Nozer raz na dobę. U większości pacjentów gojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których nie doszło do wygojenia w czasie pierwszego etapu leczenia, zwykle następuje ono podczas kolejnych czterech tygodni leczenia. U pacjentów z ciężkim refluksowym zapaleniem przełyku zaleca się Nozer 40 mg raz na dobę, a wygojenie zmian zwykle uzyskuje się w okresie do ośmiu tygodni.

Długookresowe leczenie podtrzymujące u pacjentów z wygojonym refluksowym zapaleniem przełyku

W długotrwałym leczeniu podtrzymującym, po wygojeniu refluksowego zapalenia przełyku, zaleca się podawanie 10 mg produktu Nozer raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 20-40 mg, podawanych raz na dobę.

Leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku

Zaleca się stosowanie 20 mg produktu Nozer raz na dobę. Wskazane jest rozważenie podawania 10 mg raz na dobę, ponieważ możliwa jest odpowiednia reakcja na tę dawkę.

Jeżeli objawy utrzymują się po czterech tygodniach podawania 20 mg na dobę, zalecane jest przeprowadzenie dalszych badań.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona dawkę należy dobrać indywidualnie, a leczenie kontynuować dopóki istnieją wskazania kliniczne. Zalecana dawka początkowa wynosi 60 mg na dobę. Skuteczną kontrolę uzyskiwano u wszystkich pacjentów z ciężką postacią choroby oraz niewystarczającą reakcją na inne sposoby leczenia, zaś u ponad 90% pacjentów skuteczne jest leczenie podtrzymujące dawką od 20 mg do 120 mg na dobę. Dawki dobowe większe niż 80 mg należy podzielić na dwie.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży*Dzieci w wieku powyżej 1 roku życia oraz o masie ciała ≥ 10 kg**Leczenie refluksowego zapalenia przełyku**Leczenie objawowe zgagi oraz zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku*

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

Wiek	Masa ciała	Dawkowanie
powyżej 1 roku życia	10-20 kg	10 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 20 mg na dobę
powyżej 2 lat życia	>20 kg	20 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 40 mg na dobę

Refluksowe zapalenie przełyku

Okres leczenia wynosi 4-8 tygodni.

Leczenie objawowe zgagi oraz zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku
Okres leczenia wynosi od 2 do 4 tygodni. Jeżeli po 2-4 tygodniach leczenia nie nastąpiła poprawa, pacjenta należy poddać dalszej diagnostyce.

Dzieci w wieku powyżej 4 lat i młodzież

Leczenie wrzodów dwunastnicy wywołanych zakażeniami H. pylori

Przy wyborze odpowiedniej terapii skojarzonej mającej na celu eradykację zakażenia *H. pylori* należy kierować się krajowymi, regionalnymi oraz lokalnymi wytycznymi dotyczącymi lekooporności drobnoustrojów, czasem trwania leczenia (zwykle 7 dni, niekiedy do 14 dni), a także odpowiednim zastosowaniem środków przeciwbakteryjnych.

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza specjalistę.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

Masa ciała	Dawkowanie
15 - 30 kg	Terapia skojarzona z dwoma antybiotykami: 10 mg omeprazolu, amoksycylina w dawce 25 mg/kg masy ciała oraz klarytromycyna w dawce 7,5 mg/kg masy ciała; wszystkie leki podawane dwa razy na dobę przez jeden tydzień.
31 - 40 kg	Terapia skojarzona z dwoma antybiotykami: 20 mg omeprazolu, amoksycylina w dawce 750 mg oraz klarytromycyna w dawce 7,5 mg/kg masy ciała; wszystkie leki podawane dwa razy na dobę przez jeden tydzień.
>40 kg	Terapia skojarzona z dwoma antybiotykami: 20 mg omeprazolu, 1 g amoksycyliny oraz 500 mg klarytromycyny; wszystkie leki podawane dwa razy na dobę przez jeden tydzień.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wystarczające może być stosowanie dawki dobowej wynoszącej 10-20 mg (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65. roku życia)

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

Sposób podawania leku

Zalecane jest przyjmowanie produktu rano, bez posiłku. Należy połknąć kapsułki popijając wodą. Kapsułek nie wolno żuć ani kruszyć.

Pacjenci z zaburzeniami połykania oraz dzieci, które przyjmują płyny i pokarmy półpłynne

Pacjent może otworzyć kapsułkę i połknąć zawartość, popijając wodą. Można też zmieszać zawartość kapsułki z kwaśnym płynem, np. sokiem owocowym lub musem jabłkowym, albo zmieszać z niegazowaną wodą. Pacjenta należy pouczyć, że zawieszinę należy wypić w ciągu pół godziny od przygotowania oraz że zawieszinę należy wymieszać bezpośrednio przed wypiciem i popić wodą (pół szklanki).

Pacjenci mogą też ssać kapsułkę i połykać peletki, popijając wodą. Powlekaných peletek dojelitowych nie wolno żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą 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

Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek niepokojące objawy (np. znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, utrudnione połykanie, krwiste wymioty lub smoliste stolce) a także owrzodzenie żołądka (lub podejrzenie owrzodzenia), należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych, ponieważ leczenie produktem Nozer może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru oraz inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Gdy łączne stosowanie atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej jest konieczne, zaleca się dokładną kontrolę kliniczną (np. ocena poziomu wirerii) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i zastosowanie 100 mg rytonawiru. Nie należy wtedy stosować więcej niż 20 mg omeprazolu.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące żołądkowe wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) ze względu na hipo- lub achlorhydrię. Podczas długotrwałego leczenia należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi lub z czynnikami ryzyka sprzyjającymi zmniejszeniu wchłaniania witaminy B₁₂.

Omeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym. Interakcję obserwuje się pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenia klinicznego tej interakcji nie ustalono w sposób pewny. Jednak na wszelki wypadek nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz kłopidogrelu.

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*, PPI), jak omeprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezdemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezdemii, takie jak zmęczenie, tężyżka, majaczenie, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezdemia zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe, lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną czy też innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezdemie (np. leki moczopędne), należy rozważyć oznaczenie stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

Podostra postać skórna tocznia 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 {Nazwa leku}. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem Nozer na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Dzieci i młodzież

U niektórych dzieci z chorobami przewlekłymi może być konieczne stosowanie leczenia długookresowego, lecz nie jest ono zalecane.

Nozer 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 występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* oraz, u pacjentów hospitalizowanych, prawdopodobnie również *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

Podobnie jak w przypadku wszystkich długotrwałych terapii, szczególnie stosowanych przez okres dłuższy niż 1 rok, pacjenci powinni pozostawać pod regularną kontrolą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substancje czynne, których wchłanianie zależy od pH

Zmniejszona kwasność żołądka po podaniu omeprazolu może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie substancji czynnych zależne od pH.

Nelfinawir, atazanawir

Jeśli nelfinawir i atazanawir podaje się w skojarzeniu z omeprazolem, ich stężenia w osoczu są zmniejszone.

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

Nie zaleca się jednoczesnego podawania omeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) oraz 300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru 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 (20 mg raz na dobę) oraz 400 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu ze stosowaniem 300 mg atazanawiru /100 mg rytonawiru raz na dobę.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) i digoksyny zdrowym ochotnikom powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10%. Objawy toksyczności digoksyny obserwowano rzadko. Jednakże należy zachować ostrożność podczas stosowania omeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy kontrolować działanie terapeutyczne digoksyny.

Klopidogrel

Wyniki badań przeprowadzonych z udziałem zdrowych pacjentów wykazały farmakokinetyczną (PK)/farmakodynamiczną (PD) interakcję między klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/dobę) i omeprazolem (dawka doustna 80 mg na dobę) skutkującą zmniejszoną o średnio 46% ekspozycją na czynny metabolit klopidogrelu oraz zmniejszeniem maksymalnego hamowania agregacji płytek (indukowanej przez ADP) o 16%. Nie otrzymano jednoznacznych danych dotyczących następstw klinicznych tej interakcji omeprazolu ani pod względem farmakokinetycznym ani farmakodynamicznym w zakresie ciężkich incydentów krążeniowych na podstawie przeprowadzonych obserwacji i badań klinicznych. Aby uniknąć ewentualnych komplikacji, nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itrakonazolu jest istotnie zmniejszone. Z tego powodu może zmniejszyć się ich skuteczność kliniczna. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i erlotynibu z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego ten lek. Metabolizm innych substancji czynnych metabolizowanych przez CYP2C19 także może być zmniejszony a ogólnoustrojowa ekspozycja na nie zwiększona. Do substancji takich należą między innymi: R-warfaryna oraz inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol

Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w dawce 40 mg w badaniu z dawkowaniem w schemacie skrzyżowanym (*crossover*) zwiększał 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 a także, jeśli było konieczne dostosowanie dawki, na zakończenie podawania omeprazolu.

Mechanizm nieznan

Sakwinawir

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

Takrolimus

Zaobserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jego równoczesnego stosowania z omeprazolem. W związku z tym zaleca się dokładną kontrolę stężenia takrolimusu oraz czynności nerek (klirensu kreatyniny), a w razie potrzeby dostosowanie dawkowania takrolimusu.

Metotreksat

U niektórych pacjentów zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie dużych dawek metotreksatu z inhibitorami pompy protonowej prowadziło do zwiększenia stężenia metotreksatu. Podczas podawania dużych dawek metotreksatu, należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania omeprazolu.

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

Omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 oraz CYP3A4, w związku z tym, substancje czynne o znanym działaniu hamującym CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna oraz worykonazol)

mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez spowolnienie jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie worykonazolem powodowało ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Duże dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, dostosowywanie dawkowania omeprazolu nie jest więc konieczne. Należy jednak rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Induktory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) nie wykazały niepożądanego wpływu omeprazolu na ciążę lub stan zdrowia płodu/norodka. Omeprazol może być stosowany podczas ciąży.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka kobiecego, lecz nie ma zagrożenia niekorzystnym wpływem na dziecko podczas stosowania w dawkach terapeutycznych.

Płodność

Badania na zwierzętach z użyciem podawanej doustnie mieszaniny racemicznej omeprazolu, nie wykazują wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nozer nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawianie ryzyka działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane odnotowano podczas badań klinicznych lub ich wystąpienie łączono z przyjmowaniem omeprazolu po wprowadzeniu go do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki. Wymienione poniżej działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona w oparciu o dostępne dane).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	

Rzadko:	leukopenia, małopłytkowość
Bardzo rzadko:	agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	reakcje z nadwrażliwości np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	hiponatraemia
Nieznana:	hipomagnezemia, ciężka hipomagnezemia może prowadzić do wystąpienia hipokalcemii hipomagnezemia może być również powiązana z hipokalemią
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	bezsenność
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
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
Rzadko:	suchość błony śluzowej jamy ustanej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
Nieznana	mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko:	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez niej
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, toksyczno-rozplywna martwica naskórka (<i>ang. toxic epidermal necrolysis, TEN</i>)
Nieznana:	podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (
Rzadko:	bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko:	osłabienie 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 omeprazolu badano łącznie u 310 dzieci w wieku od 0 do 16 lat z rozpoznaniem choroby związanej z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długookresowego stosowania omeprazolu u 46 dzieci, które otrzymywały terapię podtrzymującą omeprazolem podczas badania klinicznego prowadzonego przez okres do 749 dni i dotyczącego ciężkiego nadżerkowego zapalenia przełyku. Profil zdarzeń niepożądanych był zasadniczo taki sam jak u dorosłych, zarówno podczas leczenia krótkookresowego jak i długookresowego. Brak dostępnych długookresowych danych dotyczących wpływu leczenia omeprazolem na dojrzewanie i wzrost organizmu.

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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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). Zaobserwowane 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). Leczenie, jeśli potrzebne, jest wyłącznie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej; kod ATC: A02B C01

Mechanizm działania

Omeprazol, który jest racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie jest szybkie i zapewnia usunięcie objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy podawaniu raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce 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 omeprazolu na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku zależy od dawki. Omeprazol zapewnia wysoce

skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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 skuteczne 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 przyjmowania leku. U pacjentów z wrzodem dwunastnicy stosujących 20 mg omeprazolu raz na dobę przez 4 dni zaobserwowano 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 20 mg omeprazolu u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy powoduje utrzymanie wartości pH w żołądku na poziomie ≥ 3 przez średnio 17 godzin w ciągu doby.

W następstwie zmniejszonego wydzielania kwasu solnego i zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego omeprazol, w sposób zależny od dawki, zmniejsza/normalizuje 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 przedstawiającą zależność 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 Helicobacter pylori

Zakażenie *Helicobacter pylori* jest związane z występowaniem wrzodów trawiennych, w tym wrzodów dwunastnicy i żołądka. *H. pylori* jest główną przyczyną zapalenia błony śluzowej żołądka. *H. pylori* wraz z nadkwaśnością soku żołądkowego są głównymi czynnikami wywołującymi chorobę wrzodową. Ponadto, zakażenie *H. pylori* jest jednym z głównych czynników wywołujących zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, które jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka żołądka.

Terapia eradykacyjna zakażenia *Helicobacter pylori* za pomocą omeprazolu oraz leków przeciwbakteryjnych wykazuje dużą skuteczność wygojenia zmian chorobowych błony śluzowej żołądka oraz długotrwałą remisję wrzodów trawiennych.

Stwierdzono, że dwulekowe schematy terapii eradykacyjnej są mniej skuteczne niż schematy trójlekowe. Ich stosowanie można brać pod uwagę, gdy stwierdzona nadwrażliwość na lek wyklucza zastosowanie któregośkolwiek ze schematów trójlekowych.

Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego

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

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

Podczas stosowania produktów leczniczych hamujących wydzielanie, stężenie gastryny w surowicy krwi zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszone wydzielanie kwasu solnego. Z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego, zwiększa się również stężenie CgA. Zwiększone stężenie CgA może zaburzać identyfikację guzów neuroendokrynych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

Zaobserwowano (zarówno u dorosłych jak i u dzieci) wzrost ilości komórek enterochromofinopodobnych (ECL) związany prawdopodobnie z wyższym stężeniem gastryny w surowicy krwi podczas długotrwałego stosowania omeprazolu. Nie stwierdzono znaczenia klinicznego.

Dzieci i młodzież

W niekontrolowanym badaniu przeprowadzonym u dzieci (w wieku od 1 do 16 lat) z ciężkim refluksem zapaleniem przełyku, omeprazol w dawkach od 0,7 do 1,4 mg/kg masy ciała łagodził stan zapalny przełyku w 90% przypadków i istotnie zmniejszył nasilenie objawów refluksu. W badaniu z zastosowaniem pojedynczo zaślepionej próby dzieci w wieku od 0 do 24 miesięcy z klinicznie zdiagnozowaną chorobą refluksem przełyku leczono omeprazolem w dawce 0,5, 1,0 lub 1,5 mg/kg masy ciała. Częstość występowania epizodów wymiotów/zarzucania treści żołądkowej zmniejszyła się o 50% po 8 tygodniach leczenia, niezależnie od stosowanej dawki leku.

*Eradykacja zakażenia *H. pylori* u dzieci*

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym (badanie Hélot) stwierdzono, że omeprazol w skojarzeniu z dwoma antybiotykami (amoksycyliną oraz klarytromycyną) był bezpieczny i skuteczny w leczeniu zakażenia *H. pylori* u dzieci w wieku 4 lat i starszych z zapaleniem błony śluzowej żołądka: odsetek eradykacji *H. pylori*: 74,2% (23/31 pacjentów) przy zastosowaniu omeprazolu + amksycyliny + klarytromycyny wobec 9,4% (3/32 pacjentów) leczonych amoksycyliną + klarytromycyną. Jednakże, nie odnotowano dowodów jakiegokolwiek korzyści klinicznej w zakresie objawów dyspeptycznych. Badanie to nie dostarcza jakichkolwiek informacji odnoszących się do dzieci w wieku poniżej 4 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Omeprazol oraz sól magnezowa omeprazolu nie są trwale w środowisku kwaśnym i dlatego są podawane doustnie w postaci kapsułek lub tabletek wypełnionych powlekanymi peletkami. Wchłanianie omeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1-2 godzinach od podania. Omeprazol jest wchłaniany w jelicie cienkim w ciągu 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 powoduje zwiększenie biodostępności do około 60%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w około 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 procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W wyniku wysokiego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami

będącymi substratami dla CYP2C19. Jednakże, ze względu na niskie powinowactwo do CYP3A4, omeprazol nie wykazuje możliwości hamowania metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto, omeprazol nie wykazuje wpływu hamującego na główne enzymy cytochromu P (CYP).

U około 3% populacji kaukaskiej oraz u 15-20% populacji azjatyckich brak jest czynnego enzymu CYP2C19 a osoby takie określane są jako słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po powtarzanym podawaniu pojedynczej dawki dobowej omeprazolu wynoszącej 20 mg, średnie pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) było od 5 do 10 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynną postacią enzymu CYP2C19 (osób szybko metabolizujących). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były większe, od 3 do 5 razy. Jednakże, z danych tych nie wynikają żadne konsekwencje odnośnie dawkowania omeprazolu.

Eliminacja

Okres półtrwania omeprazolu w osoczu wynosi zwykle poniżej jednej godziny, zarówno po podaniu pojedynczej dawki jak i po powtarzanym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy kolejnymi dawkami bez tendencji do kumulacji podczas podawania raz na dobę. Prawie 80% podanej doustnie dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem. Pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

Pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania powtarzanych dawek. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniową zależnością dawka-AUC po podawaniu powtarzanym. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanych hamowaniem enzymu CYP2C19 przez omeprazol oraz (lub) jego metabolity (np. sulfon). Nie stwierdzono wpływu żadnego z metabolitów omeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest upośledzony, co powoduje zwiększenie AUC omeprazolu. Omeprazol nie wykazuje tendencji do kumulacji przy podawaniu raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Metabolizmu omeprazolu jest nieco słabszy u pacjentów w podeszłym wieku (75-79 lat).

Dzieci i młodzież

Podczas leczenia dzieci w wieku powyżej 1 roku życia, po zastosowaniu zalecanych dawek uzyskiwano podobne stężenia leku w osoczu jak u pacjentów dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy klirens omeprazolu jest niski ze względu na małą zdolność metabolizowania omeprazolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W długookresowych badaniach na szczurach (prowadzonych przez całe życie badanych zwierząt), którym podawano omeprazol zaobserwowano hiperplazję i zrakovacenie komórek ECL żołądka. 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. Zmiany te nie są wynikiem bezpośredniego działania jakiegokolwiek pojedynczej substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Disodu fosforan dwuwodny

Sodu laurylosiarczan

Hypromeloza

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Makrogol 400

Magnezu stearynian

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Tusz do nadruku (zawiera szelak, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Butelka z HDPE: 100 dni po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Blister: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć i warstwą HDPE/Aluminium

Butelka z HDPE z zakrętką zawiera dwie saszetki ze środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy). Nie wolno spożywać zawartości saszetek.

Opakowania zawierają 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 kapsułek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21088, 21089

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

22.03.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.03.2018