

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INHIPEP, 10 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

INHIPEP, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

INHIPEP, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 mg: Jedna kapsułka dojelitowa zawiera 10 mg omeprazolu.

20 mg: Jedna kapsułka dojelitowa zawiera 20 mg omeprazolu.

40 mg: Jedna kapsułka dojelitowa zawiera 40 mg omeprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza

10 mg: Jedna kapsułka dojelitowa zawiera 6 mg sacharozy.

20 mg: Jedna kapsułka dojelitowa zawiera 12 mg sacharozy.

40 mg: Jedna kapsułka dojelitowa zawiera 23 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

INHIPEP 10 mg: Twarda kapsułka żelatynowa z nieprzezroczystym wieczkiem koloru kasztanowego oraz nieprzezroczystym korpusem koloru białego, o rozmiarze 14-14,6 mm x 5-5,4 mm, zawierająca białe lub biało-kremowe, okrągłe, regularne granulki.

INHIPEP 20 mg: Twarda kapsułka żelatynowa koloru białego, o rozmiarze 14-14,6 mm x 5-5,4 mm, zawierająca białe lub biało-kremowe, okrągłe, regularne granulki.

INHIPEP 40 mg: Twarda kapsułka żelatynowa koloru żółtego, o rozmiarze 15,6-16,2 mm x 5,5-5,9 mm, zawierająca białe lub biało-kremowe, okrągłe, regularne granulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy INHIPEP jest wskazany do stosowania u:

Dorośli:

- Leczenie owrzodzeń dwunastnicy
- Zapobieganie nawrotom owrzodzeń dwunastnicy
- Leczenie choroby wrzodowej żołądka
- Zapobieganie nawrotom owrzodzeń żołądka
- W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami stosowanymi w terapii eradykacji *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) w chorobie wrzodowej
- Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)
- Zapobieganie powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, związanych z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia

- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku
- Długoterminowe leczenie podtrzymujące pacjentów po wygojeniu refluksowego zapalenia przełyku
- Leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku
- Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

Dzieci i młodzież

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

- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Leczenie objawowe zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku

Dzieci w wieku powyżej 4 lat i młodzież

- W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu owrzodzeń dwunastnicy wywołanych przez *H. pylori*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie owrzodzeń dwunastnicy

U pacjentów z czynną chorobą wrzodową dwunastnicy zalecana dawka produktu leczniczego INHIPEP wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie następuje w ciągu dwóch tygodni.

U pacjentów, u których w tym czasie nie doszło do zagojenia, proces ten zachodzi zwykle podczas kolejnych dwóch tygodni podawania leku. U pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy oporną na leczenie, zaleca się stosowanie produktu leczniczego INHIPEP w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie uzyskuje się zwykle w ciągu 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 produktu leczniczego INHIPEP w dawce 20 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka dobową 10 mg. W razie niepowodzenia terapii, dawka może zostać zwiększona do 40 mg na dobę.

Leczenie owrzodzeń żołądka

Zalecana dawka produktu leczniczego INHIPEP wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie doszło do zagojenia, proces ten zachodzi zwykle podczas kolejnych czterech tygodni leczenia. U pacjentów z owrzodzeniami żołądka opornymi na leczenie, zaleca się stosowanie produktu leczniczego INHIPEP w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie uzyskuje się zwykle w ciągu ośmiu tygodni.

Zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka

W celu zapobiegania nawrotom owrzodzeń żołądka u pacjentów z chorobą wrzodową oporną na leczenie zaleca się stosowanie produktu INHIPEP w dawce 20 mg raz na dobę. W razie konieczności dawka ta może być zwiększona do 40 mg raz na dobę.

*Eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori* w chorobie wrzodowej*

W celu eradykacji zakażenia *H. pylori* przy wyborze antybiotyków należy uwzględnić indywidualną tolerancję leków przez pacjenta oraz należy kierować się krajowymi charakterystykami lekooporności, a także wytycznymi dotyczącymi leczenia.

- INHIPEP 20 mg + klarytromycyna 500 mg + amoksycylina 1000 mg- każdy produkt leczniczy dwa razy na dobę przez jeden tydzień;

lub

- INHIPEP 20 mg + klarytromycyna 250 mg (zamiennie 500 mg) + metronidazol 400 mg (lub 500 mg lub tynidazol 500 mg), każdy produkt leczniczy dwa razy na dobę przez jeden tydzień;

albo

- INHIPEP w dawce 40 mg jeden raz na dobę z amoksycyliną 500 mg i metronidazolem 400 mg (lub 500 mg lub tynidazolem 500 mg), obydwie produkty lecznicze trzy razy na dobę przez jeden tydzień.

W każdym z powyższych schematów leczenia, jeżeli po zakończeniu kuracji u pacjenta utrzymuje się zakażenie *H. pylori*, leczenie można powtórzyć.

Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne)

W leczeniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) zaleca się stosowanie produktu INHIPEP w dawce 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie zmian następuje w okresie do czterech tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie doszło do pełnego wygojenia po wstępnej serii podawania leku, proces ten zachodzi zwykle podczas kolejnych czterech tygodni leczenia.

Zapobieganie powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ich wystąpienia

W profilaktyce owrzodzeń żołądka lub owrzodzeń dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ich wystąpienia (wiek > 60 lat, wcześniejsze występowanie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, wcześniejsze występowanie krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego) zalecana dawka produktu leczniczego INHIPEP wynosi 20 mg raz na dobę.

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

Zalecana dawka produktu leczniczego INHIPEP wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których nie doszło do zagojenia w czasie pierwszego etapu leczenia, proces ten zwykle zachodzi podczas kolejnych czterech tygodni leczenia. U pacjentów z ciężkim refluksowym zapaleniem przełyku zaleca się stosowanie produktu leczniczego INHIPEP w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie zmian uzyskuje się zwykle w ciągu ośmiu tygodni.

Długoterminowe leczenie podtrzymujące u pacjentów z wygojonym refluksowym zapaleniem przełyku

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

Leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku

Zalecana dawka produktu INHIPEP wynosi 20 mg raz na dobę. Ponieważ możliwa jest pozytywna reakcja na dawkę 10 mg raz na dobę, wskazane jest rozważenie indywidualnego dostosowania dawkowania. Jeżeli kontrola objawów nie została osiągnięta po czterech tygodniach leczenia produktem leczniczym INHIPEP w dawce 20 mg raz na dobę, zaleca się przeprowadzenie dalszych badań diagnostycznych.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

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

Dzieci i młodzież

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
≥ 1 roku życia	10-20 kg	10 mg jeden raz na dobę. W razie konieczności dawka może zostać zwiększona do 20 mg raz na dobę.
≥ 2 lat	> 20 kg	20 mg jeden raz na dobę. W razie konieczności dawka może zostać zwiększona do 40 mg raz na dobę.

Refluksowe zapalenie przełyku: Czas trwania leczenia wynosi od 4 do 8 tygodni.

Leczenie objawowe zgagi oraz zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku
Czas trwania leczenia wynosi od 2 do 4 tygodnie. Jeżeli po 2 - 4 tygodniach leczenia nie uzyskano kontroli objawów, pacjent powinien zostać poddany dalszym badaniom diagnostycznym.

Dzieci w wieku powyżej 4 lat i młodzież

Leczenie wrzodów dwunastnicy wywołanych zakażeniem H. pylori

Przy wyborze odpowiedniej terapii skojarzonej, należy kierować się krajowymi, regionalnymi oraz lokalnymi wytycznymi dotyczącymi lekooporności drobnoustrojów, czasem trwania leczenia (najczęściej 7 dni, lecz niekiedy do 14 dni), a także odpowiednim zastosowaniem środków przeciwbakteryjnych.

Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza specjalistę.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wystarczające może być stosowanie dawki dobowej wynoszącej 10-20 mg (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

aleca się przyjmowanie produktu leczniczego INHIPEP rano. Kapsułki należy połykać w całości, popijając połową szklanki wody. Kapsułek nie należy żuć ani rozgniatać.

Pacjenci z zaburzeniami połykania oraz dzieci, które są w stanie pić lub połykać pokarm półstały

Kapsułkę można otworzyć, a zawartość wymieszać w łyżce stołowej soku owocowego. Roztwór należy wypić natychmiast.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Omeprazolu, podobnie jak innych inhibitorów pompy protonowej, nie wolno stosować jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku występowania jakichkolwiek niepokojących objawów (np. istotnego niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, utrudnienia połykania, wymiotów krwistych lub smolistego stolca), a także w przypadku podejrzenia lub obecności owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych, ponieważ leczenie produktem leczniczym INHIPEP może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru oraz inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5). W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej jest uznane za nieuniknione, zaleca się dokładną kontrolę kliniczną (np. ocena poziomu wiremii) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z dawką rytonawiru 100 mg; nie należy stosować dawki omeprazolu większej niż 20 mg.

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

Omeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Interakcję obserwuje się pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało określone w sposób pewny. Na wszelki wypadek jednak, nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz kłopidogrelu.

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

Produkt leczniczy INHIPEP zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy – izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

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 także *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

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 hipomagnezemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia 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 lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemię (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

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

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli stosowane są w dużych dawkach i długotrwałe (> 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania biodra, kości nadgarstka i kręgosłupa, głównie w podeszłym wieku lub w obecności innych rozpoznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko wystąpienia złamań od 10 do 40%. Zwiększone ryzyko może być również spowodowane oddziaływaniem innych czynników. Pacjenci z grup

ryzyka zachorowania na osteoporozę powinni być objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i powinno się u nich zastosować odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

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 leczniczego INHIPEP. 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 neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym INHIPEP 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

Zmniejszona kwasność wewnątrz-żołądkowa podczas leczenia omeprazolem może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie jest zależne od pH treści żołądkowej.

Nelfinawir, atazanawir

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

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden 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 podawanie 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 10% zwiększenie biodostępności digoksyny. Objawy toksyczności digoksyny były obserwowane rzadko. Jednakże należy zachować ostrożność podczas stosowania omeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy prowadzić kontrolę działania terapeutycznego digoksyny.

Klopidogrel

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników wykazano interakcje farmakokinetyczne (PK) i farmakodynamiczne (PD) między klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę) i omeprazolem (doustna dawka dobową 80 mg) powodujące zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu średnio o 46% oraz zmniejszenie hamowania agregacji płytek (ang. inhibition of platelet aggregation, IPA) (w dniu 1.) średnio o 16%.

Z badań obserwacyjnych oraz badań klinicznych otrzymano niespójne dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD w zakresie poważnych incydentów krążeniowych. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itrakonazolu jest istotnie zmniejszone i z tego względu ich skuteczność kliniczna może być niewystarczająca. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu oraz erlotynibu z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

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

Cylostazol

Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w dawkach 40 mg w badaniu krzyżowym (cross-over) 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 oraz, w przypadku dostosowywania dawki fenytoiny, kontrola i dalsze dostosowanie dawki powinny zostać przeprowadzone przed zakończeniem leczenia omeprazolem.

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

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jego równoczesnego stosowania z omeprazolem. Zaleca się dokładną kontrolę stężeń takrolimusu a także czynności nerek (klirensu kreatyniny), a dawkowanie takrolimusu powinno być dostosowywane zależnie od potrzeb.

Metotreksat

Podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami pompy protonowej, u niektórych pacjentów stwierdzono zwiększenie stężenia metotreksatu. W razie podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne tymczasowe wycofanie omeprazolu.

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu.

Inhibitory CYP2C19 i (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 poprzez zmniejszenie tempa jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie worykonazolem powodowało ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Ze względu na to, że wysokie dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, zasadniczo dostosowywanie dawkowania omeprazolu nie jest konieczne. Jednakże, dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadkach, gdy wskazane jest stosowanie długotrwałego leczenia.

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 poprzez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) wykazują brak niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu/novorodka. Omeprazol może być stosowany podczas ciąży.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka matki, lecz nie ma zagrożenia niekorzystnego oddziaływania na dziecko podczas stosowania leku w dawkach terapeutycznych.

Płodność

Badania na zwierzętach, którym podawano doustnie racemiczną mieszaninę omeprazolu nie wskazują na wpływ produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy INHIPEP nie wpływa lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą wystąpić takie działania niepożądane 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 omeprazolu (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie oraz nudności i wymioty.

Wymienione poniżej działania niepożądane odnotowano lub spodziewano się ich wystąpienia w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki.

Wyszczególnione niżej działania niepożądane podzielono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Hiponatremia
Nieznana:	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), ciężka hipomagnezemia mogąca powodować hipokalcemię. Hipomagnezemia może być również związana z występowaniem hipokaliemii.
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 ośrodkowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności lub wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
Rzadko:	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego, mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Nieznana	Mikroskopowe zapalenie okrężnicy
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, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. <i>Toxic epiderma necrolysis</i> , TEN)
Nieznana	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Złamanie biodra, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
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 oraz stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Rzadko:	Nadmierne pocenie

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo omeprazolu zostało zbadane 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 długoterminowego od 46 dzieci, które otrzymywały terapię podtrzymującą omeprazolem podczas badania klinicznego, dotyczącego ciężkiego nadżerkowego zapalenia przełyku, przez okres do 749 dni. Profil działań niepożądanych był zasadniczo taki sam jak u dorosłych, zarówno podczas leczenia krótkoterminowego jak i długoterminowego. Brak dostępnych długoterminowych 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

Działania 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.
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 przypadków 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 produktu leczniczego (kinetyki pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, jest wyłącznie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej; kod ATC: A02BC01

Mechanizm działania

Omeprazol, będący 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 leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy podawaniu jeden 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 na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce 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 wyjaśnić 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 podawania produktu leczniczego. Po tym czasie stosowania omeprazolu w dawce 20 mg na dobę u pacjentów z wrzodem dwunastnicy następuje 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 powoduje utrzymanie wartości pH w żołądku na poziomie ≥ 3 przez średnio 17 godzin w ciągu doby.

W następstwie zmniejszonego wydzielania kwasu solnego omeprazol, w sposób zależny od dawki, zmniejsza lub 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 stężenia omeprazolu w osoczu w czasie (AUC); nie ma natomiast związku z faktycznym, chwilowym stężeniem produktu leczniczego w osoczu.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Wpływ na Helicobacter pylori

Zakażenie *H. pylori* jest związane z chorobą wrzodową (wrzodem trawiennym), w tym z chorobą wrzodową dwunastnicy i żołądka. *H. pylori* jest ważnym czynnikiem w rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka. *H. pylori*, łącznie z kwasem solnym pochodzenia żołądkowego, stanowią główne czynniki prowadzące do rozwoju choroby wrzodowej. *H. pylori* jest ważnym czynnikiem w rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, z którym z kolei związane jest zwiększone ryzyko rozwoju raka żołądka.

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

Zbadano dwulekowe schematy terapii eradykacyjnej i stwierdzono, że są one mniej skuteczne niż schematy trójlekowe. Ich stosowanie może jednak być brane pod uwagę w przypadkach, 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 liczbę bakterii w żołądku, 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* oraz, u pacjentów hospitalizowanych, prawdopodobnie także *Clostridium difficile*.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi podwyższa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszone wydzielanie kwasu. Również stężenie CgA zwiększa się z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Zwiększone stężenie CgA może zakłócać badania w kierunku 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 zwiększoną liczbę komórek ECL być może w powiązaniu ze zwiększonym stężeniem gastryny w osoczu, u niektórych pacjentów (zarówno dzieci jak i dorosłych) podczas długotrwałego leczenia omeprazolem. Wyników tych nie uważa się za klinicznie istotne.

Dzieci i młodzież

W badaniu niekontrolowanym przeprowadzonym u dzieci (w wieku od 1 do 16 lat) z ciężkim refluksowym zapaleniem przełyku, omeprazol w dawkach od 0,7 do 1,4 mg/kg masy ciała powodował poprawę stanu zapalnego przełyku w 90% przypadków i istotnie zmniejszał nasilenie objawów refluksu. W badaniu z zastosowaniem pojedynczo zaślepionej próby dzieci w wieku od 0 do 24 miesięcy z klinicznie zdiagnozowaną chorobą refluksową przełyku były leczone omeprazolem w dawce 0,5, 1,0 lub 1,5 mg/kg masy ciała. Częstość występowania epizodów wymiotów i (lub) zarzucania treści żołądkowej uległa zmniejszeniu o 50% po 8 tygodniach leczenia, niezależnie od stosowanej dawki produktu leczniczego.

Eradykacja zakażenia H. pylori u dzieci

W randomizowanym, badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (badanie Héliot) 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 z odsetkiem eradykacji *H. pylori*: 74,2% (23/31 pacjentów) przy zastosowaniu omeprazolu + amoksycyliny + 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 trwałe 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 w przybliżeniu po 1-2 godzinach od podania. Omeprazol jest wchłaniany w jelicie cienkim w okresie 3-6 godzin. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wywiera żadnego wpływu 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).

W przybliżeniu u 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 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.

Liniowość lub nieliniowość

Pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania dawek wielokrotnych. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniową zależnością dawka-AUC po podawaniu wielokrotnym. 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 jakiegokolwiek wpływu któregośkolwiek 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 zaburzony, co skutkuje zwiększeniem AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do akumulacji przy podawaniu jeden raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność oraz tempo eliminacji, są niezmienione u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Podczas leczenia z zastosowaniem zalecanych dawek u dzieci w wieku od 1 roku życia, uzyskiwano podobne stężenia produktu leczniczego 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 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 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

Zawartość kapsułki:

Sacharoza, ziarenka (skrobia kukurydziana oraz sacharoza)

Magnezu wodorotlenek

Disodu fosforan bezwodny

Hypromeloza (typ 2910)

Sodu laurylosiarczan

Mannitol

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 6000

Polisorbat 80

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Skład osłonki:

10 mg:

Indygotyna (E 132)

Erytrozyna (E 127)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

20 mg:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

40 mg:

Żółcień chinolinowa (E 104)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki z HDPE: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka z HDPE:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

INHPEP, 10 mg: kapsułki dojelitowe, twarde są pakowane w:

- kształtowany termicznie blister Aluminium/Aluminium lub PVC-PE-PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 250 kapsułek;
- butelkę z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy) w wieczku z polipropylenu w tekturowym pudełku, zawierającą 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120 i 250 kapsułek.

INHPEP 20 mg: kapsułki dojelitowe, twarde są pakowane w:

- kształtowany termicznie blister Aluminium/Aluminium lub PVC-PE-PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 250 kapsułek;
- butelkę z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy) w wieczku z polipropylenu, zawierającą 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120 i 250 kapsułek.

INHPEP 40 mg: kapsułki dojelitowe, twarde są pakowane w:

- kształtowany termicznie blister Aluminium/Aluminium lub PVC-PE-PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 250 kapsułek;
- butelkę z HDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć (żel krzemionkowy) w wieczku z polipropylenu, zawierającą 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 120 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

INHİPEP, 10 mg:
INHİPEP, 20 mg:
INHİPEP, 40 mg:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**