

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ortanol, 10 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 10 mg omeprazolu (*Omeprazolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 13,5 mg – 19,8 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Twarda żelatynowa kapsułka z jasnobrązowym korpusem i wieczkiem, zawierająca peletki w kolorze prawie białym do jasnobrązowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów refluksu (takich jak zgaga, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę przez 14 dni.

W celu złagodzenia objawów refluksu może być konieczne przyjmowanie kapsułek przez 2-3 kolejne dni.

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni zasięgnąć porady lekarza przed zastosowaniem produktu Ortanol (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób stosowania

Ortanol należy przyjmować rano. Kapsułki należy połykać w całości, popijając połową szklanki wody. Kapsulek nie wolno żuć ani rozgryzać.

Pacjenci z trudnościami w połykaniu

Kapsułkę można otworzyć i albo połknąć jej zawartość, popijając połową szklanki wody, albo wymieszać zawartość z lekko kwaśnym płynem (np. sokiem owocowym lub musem jabłkowym) lub niegazowaną wodą. Pacjentów należy poinformować, że uzyskany płyn należy wypić natychmiast (albo w ciągu 30 minut), a przed wypiciem zawsze go zamieszać. Szklankę należy ponownie napełnić do połowy wodą, zamieszać płyn i wypić.

Alternatywnie, pacjent może ssać kapsułkę i połknąć granulki, popijając połową szklanki wody. Granulek zawartych w kapsułce nie wolno rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Omeprazolu (tak 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 razie wystąpienia alarmujących objawów (np. znacznego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, krwawych wymiotów lub smolistych stolców) i podejrzenia lub stwierdzenia wrzodu żołądka, przed rozpoczęciem leczenia omeprazolem należy wykluczyć obecność nowotworu, gdyż leczenie może złagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Jednoczesne stosowanie atazanawiru i inhibitorów pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli takie skojarzone leczenie uznane jest za konieczne, zaleca się ścisłe kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta (np. oznaczenie miana wirusa) oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg z 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki 20 mg omeprazolu.

Omeprazol, tak jak wszystkie produkty lecznicze hamujące wydzielanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) na skutek hipochlorhydrii. Należy to wziąć pod uwagę podczas długotrwałego leczenia pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B₁₂ lub czynnikami ryzyka dla zmniejszonego jej wchłaniania.

Omeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Należy rozważyć możliwość interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem tego izoenzymu na początku i po zakończeniu leczenia produktem Ortanol. Obserwowano interakcję między omeprazolem a kłopidogrelem (patrz punkt 4.5), ale jej kliniczne znaczenie nie jest pewne. Dla zachowania ostrożności nie zaleca się jednoczesnego stosowania obu leków.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), takimi jak omeprazol, przez co najmniej trzy miesiące (w większości przypadków przez rok) notowano ciężką hipomagnezemię. Może się ona manifestować ciężkimi objawami (takimi jak uczucie zmęczenia, tężyzka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca), które czasem pojawiają się niepostrzeżenie i które można przeoczyć. U większości pacjentów hipomagnezemia wyrównywała się po podaniu magnezu i przerwaniu stosowania PPI.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy otrzymują PPI jednocześnie z digoksyną bądź produktami leczniczymi powodującymi hipomagnezemię (np. lekami moczopędnymi), lekarze powinni rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia PPI, a następnie okresowo w trakcie leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (ponad 1 rok) mogą umiarkowanie zwiększyć ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub osób z innymi znanymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamania o 10-40%. Przyczyną tego wzrostu mogą być w niektórych przypadkach inne czynniki ryzyka. Pacjentom zagrożonym osteoporozą należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a także podawać odpowiednie ilości 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 skontaktować się z lekarzem, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Ortanol. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na badania laboratoryjne

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

Pacjenci z utrzymującymi się przez długi czas, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagą powinni systematycznie zgłaszać się na wizyty u lekarza. Zwłaszcza pacjenci w wieku powyżej 55 lat, którzy z powodu zgagi przyjmują codziennie leki dostępne bez recepty, powinni poinformować o tym farmaceutę lub lekarza.

Pacjenci powinni zasięgnąć porady lekarza w następujących przypadkach:

- wcześniejszego stwierdzenia wrzodu żołądka lub przebiecia operacji przewodu pokarmowego,
- ciągłego, objawowego leczenia niestrawności lub zgagi przez co najmniej 4 tygodnie,
- wystąpienia żółtaczki lub ciężkiej choroby wątroby,
- wieku powyżej 55 lat z nowymi lub ostatnio zmienionymi objawami.

Produktu Ortanol nie należy stosować zapobiegawczo.

Kapsułki Ortanol zawierają sacharozę. Nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1), a u pacjentów hospitalizowanych również *Clostridium difficile*.

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 soku żołądkowego w trakcie leczenia omeprazolem może być przyczyną zwiększenia lub zmniejszenia zależnego od pH wchłaniania innych substancji czynnych.

Nelfinawir, atazanawir

Podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem zmniejsza się stężenie nelfinawiru i atazanawiru w osoczu.

Jednoczesne stosowanie omeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) zmniejszało średnią ekspozycję na jednocześnie podawany nelfinawir o około 40%, a na jego czynny farmakologicznie metabolit M8 o około 75-90%. W interakcji może mieć również udział hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19.

Jednoczesne stosowanie omeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) jednocześnie z atazanawirem (300 mg)/rytonawirem (100 mg) zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało tego działania. Omeprazol (w dawce 20 mg raz na dobę) podawany jednocześnie z atazanawirem (400 mg)/rytonawirem (100 mg) zdrowym ochotnikom zmniejszał ekspozycję na atazanawir o około 30% w porównaniu z podawaniem atazanawiru (300 mg)/rytonawiru (100 mg) raz na dobę.

Digoksyna

Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników zwiększało biodostępność digoksyny o 10%. Rzadkie są doniesienia o zwiększeniu toksyczności digoksyny, jednak należy zachować ostrożność, jeśli duże dawki omeprazolu stosowane są u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się szczególną kontrolę działania digoksyny u tych pacjentów.

Klopidogrel

Wyniki badań z udziałem zdrowych osób wykazały istnienie interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznej (PK/PD) między klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/dobę) a omeprazolem (doustnie 80 mg/dobę), prowadzącej do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 46% oraz do zmniejszenia maksymalnego zahamowania indukowanej przez ADP agregacji płytek krwi średnio o 16%.

Dane z obserwacji i z badań klinicznych, dotyczące klinicznych skutków takiej interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznej omeprazolu w odniesieniu do dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych, są niespójne. Dla zachowania ostrożności odradza się jednoczesnego stosowania omeprazolu i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

Znaczące zmniejszenie wchłaniania posakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu i itraconazolu może być przyczyną zmniejszenia ich skuteczności klinicznej. Należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu z posakonazolem i erlotynibem.

Substancje czynne metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP2C19, głównego izoenzymu biorącego udział w jego metabolizmie. Z tego względu metabolizm jednocześnie stosowanych substancji czynnych, w których przekształcaniu również bierze udział CYP2C19, może być osłabiony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te substancje zwiększona. Przykładami takich produktów leczniczych są R-warfaryna i inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol

Omeprazol w dawce 40 mg podawany w ramach badania krzyżowego zdrowym osobom zwiększał wartości C_{max} i AUC dla cylostazolu o, odpowiednio, 18% i 26%, a dla jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Fenytoina

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia omeprazolem. Jeśli dokonano dostosowania dawki fenytoiny, należy kontrolować stężenie leku i znowu dostosować jego dawkę po zakończeniu leczenia omeprazolem.

Nieznany mechanizm

Sakwinawir

Jednoczesne stosowanie omeprazolu i sakwinawiru z rytonawirem powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru w osoczu do około 70% z zachowaniem dobrej tolerancji leku u pacjentów z zakażeniem HIV.

Takrolimus

Istnieją doniesienia, że omeprazol zwiększa stężenie w osoczu jednocześnie podawanego takrolimusu. W razie jednoczesnego stosowania należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu oraz czynność nerek (klirens kreatyniny) i w razie konieczności dostosować dawkę takrolimusu.

Metotreksat

Istnieją doniesienia, że jednoczesne stosowanie metotreksatu i inhibitorów pompy protonowej zwiększa u niektórych pacjentów stężenie metotreksatu. W przypadku stosowania dużej dawki metotreksatu należy rozważyć czasowe odstawienie omeprazolu.

Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Omeprazol jest metabolizowany z udziałem izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4, dlatego substancje czynne, które hamują ich aktywność (takie jak klarytromycyna i worykonazol) mogą zwiększyć stężenie omeprazolu w surowicy w wyniku zmniejszenia jego metabolizmu. Jednoczesne podanie worykonazolu powodowało ponaddwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Ze względu na dobrą tolerancję dużych dawek omeprazolu, dostosowanie jego dawki nie jest zazwyczaj konieczne. Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby należy rozważyć dostosowanie dawki zwłaszcza, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Substancje czynne pobudzające aktywność izoenzymu CYP2C19 lub CYP3A4 (lub obu), takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca, mogą przyspieszyć metabolizm omeprazolu, powodując zmniejszenie jego stężenia w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (ponad 1000 kobiet narażonych na działanie leku w czasie ciąży) nie wskazują na niekorzystny wpływ omeprazolu na przebieg ciąży lub zdrowie płodu i noworodka. Omeprazol można stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka kobiecego, ale wpływ produktu leczniczego stosowanego w leczniczych dawkach na dziecko jest mało prawdopodobny.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ produktu Ortanol na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn jest mało prawdopodobny. Mogą wystąpić poekowe działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (u 1-10% pacjentów) są bóle głowy, bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu omeprazolu do obrotu rozpoznano lub podejrzewano następujące działania niepożądane. Nie stwierdzono zależności żadnego z nich z zastosowaną dawką. Wymienione niżej działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania i klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC - System Organ Class). Częstość określono zgodnie z następującą konwencją: 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).

SOC/częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia immunologiczne	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko	Hiponatremia
Częstość nieznana	Hipomagnezemia. Ciężka hipomagnezemia może powodować hipokalcemię. Hipomagnezemia może wiązać się również z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna
Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Bóle 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, polipy dna żołądka (łagodne)
Rzadko	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, drożdżycza przewodu pokarmowego
Częstość nieznana	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko	Łysienie, nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Częstość nieznana	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa
Rzadko	Ból stawów, ból mięśni
Bardzo rzadko	Osłabienie mięśni
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	Nasilone pocenie

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
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone informacje o skutkach przedawkowania omeprazolu u ludzi. W piśmiennictwie opisano przyjęcie dawek do 560 mg; istnieją również sporadyczne doniesienia o przyjęciu pojedynczych dawek do 2400 mg omeprazolu (120 razy większych niż dawki zwykle zalecane w praktyce klinicznej). Opisywano występowanie nudności, wymiotów, zawrotów głowy, bólu brzucha, biegunki i bólu głowy, a także apatii, depresji i splątania w pojedynczych przypadkach.

Opisywane objawy były przemijające i bez ciężkich skutków. Zwiększenie dawki nie powodowało zmiany szybkości eliminacji (kinetyka pierwszorzędowa). W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach związanych z nadmierną kwasowością soku żołądkowego, leki stosowane w chorobie wrzodowej i chorobie refluksowej, inhibitory pompy protonowej. Kod ATC: A02BC01

Mechanizm działania

Omeprazol, mieszanina racemiczna dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku za pośrednictwem wysoce ukierunkowanego mechanizmu działania. Omeprazol jest inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych. Działa szybko i zapewnia kontrolę wydzielania kwasu solnego w żołądku hamując odwracalnie ten proces podczas dawkowania raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą, przekształcaną do czynnej postaci w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność pompy protonowej, enzymu H⁺/K⁺-ATP-azy. Wpływ na końcowy etap wytwarzania kwasu w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia bardzo skuteczne hamowanie wydzielania zarówno podstawowego, jak i stymulowanego (niezależnie od bodźca).

Działania farmakodynamiczne

Wszystkie obserwowane działania farmakodynamiczne można wytłumaczyć wpływem omeprazolu na

wydzielanie kwasu solnego.

Wpływ na wydzielanie kwasu w żołądku

Podawanie doustne omeprazolu raz na dobę zapewnia szybkie i skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przez całą dobę, a maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu 4 dni leczenia. Po tym czasie stosowania omeprazolu w dawce 20 mg średnia dobową kwasność soku żołądkowego zmniejsza się u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy o co najmniej 80%. Średnie zmniejszenie maksymalnego wydzielania kwasu solnego po stymulacji pentagastryną wynosi około 70% po 24 godzinach od podania omeprazolu.

Doustne podawanie omeprazolu w dawce 20 mg pacjentom z chorobą wrzodową dwunastnicy zapewnia utrzymanie pH w żołądku o wartości ≥ 3 przez średnio 17 godzin w okresie 24 godzin.

Dzięki zmniejszeniu wydzielania kwasu solnego i kwasności soku żołądkowego omeprazol zmniejsza lub normalizuje w sposób zależny od dawki narażenie przełyku na wpływ kwaśnej treści żołądkowej u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Zahamowanie wydzielania kwasu solnego jest związane z powierzchnią pola pod krzywą zależności stężenia omeprazolu w osoczu od czasu (AUC), a nie z konkretnym stężeniem leku w osoczu w danym czasie.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Inne działania związane z hamowaniem wydzielania kwasu

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem zwiększa się nieco częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Ich powstanie jest fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mają one charakter łagodny i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny (w tym w wyniku działania inhibitorów pompy protonowej) zwiększa ilość w żołądku bakterii obecnych w warunkach fizjologicznych w przewodzie pokarmowym. Stosowanie produktów leczniczych zmniejszających wydzielanie kwasu może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter*, a u hospitalizowanych pacjentów również *Clostridium difficile*.

Podczas stosowania leków przeciwwydzielniczych zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Dostępne opublikowane dowody wskazują, że stosowanie inhibitorów 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. U niektórych pacjentów (zarówno dzieci, jak i dorosłych) podczas długotrwałego leczenia omeprazolem obserwowano zwiększoną liczbę komórek ECL, prawdopodobnie związaną ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Uważa się, że te obserwacje nie mają znaczenia klinicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Omeprazol nie jest oporny na działanie kwasu, dlatego podawany jest doustnie w postaci powlekanych granulek dojelitowych zamkniętych w kapsułkach lub tabletkach. Omeprazol wchłania się szybko, uzyskując maksymalne stężenia w osoczu po około 1-2 godzin od podania. Wchłanianie zachodzi w jelicie cienkim, zwykle w ciągu 3 do 6 godzin. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na biodostępność leku. Biodostępność omeprazolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki wynosi około 40%. Podawanie wielokrotne raz na dobę zwiększa biodostępność do około 60%.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg mc. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w 97%.

Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP). Zasadniczą część jego metabolizmu zależy od polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, odpowiedzialnego za powstanie głównego metabolitu w osoczu - hydroksyomeprazolu. Pozostały metabolizm zależy od innego specyficznego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstanie sulfonu omeprazolu. Na skutek silnego powinowactwa omeprazolu do izoenzymu CYP2C19 istnieje możliwość kompetycyjnego hamowania i metabolicznej interakcji lekowej między omeprazolem a innymi substratami izoenzymu CYP2C19. Jednak ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4 omeprazol nie ma zdolności hamowania metabolizmu innych substratów tego izoenzymu. Ponadto omeprazol jest pozbawiony działania hamującego aktywność głównych enzymów układu CYP.

Około 3% populacji kaukaskiej i 15-20% populacji azjatyckiej nie posiada czynnego enzymu CYP2C19 i są to tzw. osoby słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu katalizowany jest prawdopodobnie przez izoenzym CYP3A4. W przypadku wielokrotnego podawania omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę średnia wartość AUC u osób słabo metabolizujących była 5 do 10 razy większa niż u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19 (osób dobrze metabolizujących). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było również większe 3 do 5 razy. Stwierdzenia te nie mają znaczenia dla dawkowania omeprazolu.

Wydalenie

Okres półtrwania omeprazolu w osoczu w fazie eliminacji jest zwykle krótszy niż 1 godzina zarówno po doustnym podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym podawaniu raz na dobę. Omeprazol dawkowany raz na dobę jest całkowicie wydalany z osocza między podaniem kolejnych dawek bez tendencji do kumulacji. Prawie 80% podanej dawki doustnej wydalane jest w postaci metabolitów w moczu, a pozostała część (pochodząca głównie z wydzielania żółciowego) z kałem.

Liniowość/nieliniowość

Wartość AUC dla omeprazolu zwiększa się w sposób zależny od dawki podczas wielokrotnego podawania, a zależność ta nie ma charakteru liniowego. Zależność od czasu i dawki spowodowana jest zmniejszeniem metabolizmu pierwszego przejścia i kliresem ogólnoustrojowym, prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności izoenzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon). Nie stwierdzono żadnego wpływu metabolitów na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest osłabiony, co powoduje zwiększenie wartości AUC. Nie stwierdzono kumulacji omeprazolu podczas podawania raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym biodostępność i szybkość eliminacji, nie zmienia się.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (75-79 lat) metabolizm omeprazolu jest nieco osłabiony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podczas trwających całe życie badań omeprazolu u szczurów obserwowano hiperplazję komórek ECL w żołądku i rakowiaki. Zmiany te są spowodowane długotrwałą hipergastrynemią wtórną do hamowania wydzielania soku żołądkowego. Podobne działania obserwowano po leczeniu antagonistami receptora H₂, innymi inhibitorami pompy protonowej i po częściowym wycięciu dna żołądka. Wynika z tego, że opisywane zmiany w komórkach ECL żołądka nie są zależne od

stosowania konkretnego leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Granulki cukrowe (zawierają sacharozę i skrobię kukurydzianą)

Hypromeloza

Sodu laurylosiarczan

Magnezu tlenek ciężki

Powidon K25

Talk

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

Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Może zawierać również:

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Butelka z HDPE

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 100 dni

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry

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

Butelka z HDPE

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Biała butelka z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci lub z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera środek pochłaniający wilgoć (kapsułka z żelem krzemionkowym).

Wielkość opakowań:

Blister: 7, 14 i 28 kapsułek dojelitowych twardych.

Butelka: 7, 10, 14, 15, 20 i 28 kapsułek dojelitowych twardych.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20063

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.05.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.10.2017 r.