

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bostomac 10 mg kapsułki dojelitowe twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Bostomac 10 mg kapsułki: każda kapsułka zawiera 10 mg omeprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

- Każda 10 mg kapsułka omeprazolu zawiera od 51 do 58 mg sacharozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka dojelitowa twarda.

Bostomac 10 mg kapsułki: nieprzezroczysta żółta kapsułka o rozmiarze 3, zawierająca kuliste peletki w kolorze od prawie białego do kremowobiałego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Bostomac w postaci kapsułek jest przeznaczony do leczenia objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (np. zgagi, cofania się kwaśnej treści z żołądka do przełyku) u osób dorosłych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

##### *Dorosłych*

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

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

U większości pacjentów dochodzi do całkowitego ustąpienia zgagi w ciągu 7 dni. Po uzyskaniu całkowitego ustąpienia objawów należy zaprzestać dalszego leczenia.

##### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby przed przyjęciem leku Bostomac powinni zasięgnąć porady lekarza (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

#### Sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie kapsułek Bostomac rano, połykając je w całości i popijając połową szklanki wody. Nie wolno rozgryzać ani zgniatać kapsułek.

#### *Pacjenci z utrudnionym połykaniem*

Pacjent może otworzyć kapsułkę i połknąć jej zawartość popijając połową szklanki wody albo wymieszać zawartość kapsułki z płynem o lekko kwaśnym odczynie, np. jogurtem, sokiem owocowym lub musem jabłkowym. Należy poinformować pacjenta, że zawiesinę należy niezwłocznie wypić (w ciągu 30 minut), a także, że zawsze należy ją wymieszać tuż przed wypiciem oraz popić połową szklanki wody.

Pacjent może także ssać kapsułkę i połykać peletki, popijając połową szklanki wody. Nie wolno żuć peletek pokrytych warstwą chroniącą przed działaniem soku żołądkowego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzoimidazole lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienioną w punkcie 6.1

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W przypadku obecności któregokolwiek z objawów alarmowych (np. znacząca i niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, trudności z przełykaniem, wymioty krwawe lub smoliste stolce) oraz podejrzenia lub stwierdzenia obecności owrzodzenia żołądka należy wykluczyć występowanie nowotworu złośliwego, ponieważ leczenie może łagodzić jego objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). W przypadku stwierdzenia, że nie da się uniknąć połączenia stosowania atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej, zaleca się ściśle kontrolowanie stanu klinicznego (np. miana wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg wraz ze 100 mg rytonawiru; nie należy stosować dawki większej niż 20 mg omeprazolu.

Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Rozpoczynając lub kończąc leczenie omeprazolem należy brać pod uwagę potencjalne interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwowano interakcje pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Nie jest pewne znaczenie kliniczne tej interakcji. Zapobiegawczo należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu i kłopidogrelu.

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

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do nieznacznie zwiększonego ryzyka infekcji układu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Wpływ na wyniki testów serologicznych

Wzrost stężenia CgA może zakłócać badań dotyczących guzów neuroendokrynych. W celu uniknięcia tego zakłócenia omeprazol leczenie należy tymczasowo zatrzymać pięć dni przed pomiarami stężenia CgA.

Pacjenci z długotrwałymi nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi powinni regularnie odwiedzać swojego lekarza. Szczególnie pacjenci w wieku powyżej 55 lat przyjmujący codziennie leki dostępne bez recepty z powodu niestrawności lub zgagi powinni poinformować o tym fakcie swojego farmaceutę lub lekarza.

Należy poinformować pacjentów, aby konsultowali się z lekarzem jeżeli:

- mieli w przeszłości owrzodzenie żołądka lub przeszli zabieg chirurgiczny w obrębie przewodu pokarmowego;
- stosują w sposób ciągły leczenie objawowe niestrawności lub zgagi przez 4 lub więcej tygodni;
- chorują na żółtaczkę lub ciężką chorobę wątroby;
- mają powyżej 55 lat, a objawy wystąpiły u nich po raz pierwszy lub ostatnio uległy zmianie.

Pacjenci nie powinni przyjmować omeprazolu zapobiegawczo.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

#### Substancje czynne, których wchłanianie zależy od pH

Zmniejszona kwasność treści żołądkowej w czasie leczenia przy użyciu omeprazolu może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których absorpcja zależy od pH w żołądku.

#### *Nelfinawir, atazanawir*

Stężenie nelfinawiru i atazanawiru w osoczu jest zmniejszone w przypadku jednoczesnego podawania omeprazolu.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i nelfinawiru (patrz punkt 4.3). Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) prowadziło do zmniejszenia średniej ekspozycji na nelfinawir o ok. 40%, średnia ekspozycja na aktywny farmakologicznie metabolit M8 była zmniejszona o ok. 75-90%. Interakcja między lekami może także obejmować zahamowanie CYP2C19.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i atazanawiru (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) i atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg zdrowym ochotnikom prowadziło do 75% obniżenia ekspozycji na atazanawir. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) i atazanawiru 400 mg/rytonawiru 100 mg

zdrowym ochotnikom prowadziło do zmniejszenia ekspozycji o około 30% w porównaniu do stosowania atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg raz na dobę.

#### *Digoksyna*

Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych osób zwiększało biodostępność digoksyny o 10%. Rzadko opisywano toksyczne działanie digoksyny. Należy jednak zachować ostrożność, podając duże dawki omeprazolu pacjentom w podeszłym wieku. Należy wtedy dokładniej kontrolować terapeutyczne działania digoksyny.

#### *Klopidogrel*

W badaniu klinicznym ze skrzyżowanym schematem leczenia przez 5 dni podawano klopidogrel (dawka wysycająca 300 mg, a następnie 75 mg/na dobę) sam lub wraz z omeprazolem (80 mg, podawany jednocześnie z klopidogrelem). W przypadku jednoczesnego podawania klopidogrelu i omeprazolu obserwowano zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu o 46% (dzień 1.) i 42% (dzień 2.). Podczas jednoczesnego podawania klopidogrelu i omeprazolu średni stopień zahamowania agregacji płytek (ang. inhibition of platelet aggregation, IPA) był zmniejszony o 47% (po 24 godzinach) i 30% (dzień 5.). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu w różnym czasie nie zapobiegało wystąpieniu interakcji między tymi lekami, która prawdopodobnie wynika z hamującego wpływu omeprazolu na CYP2C19. Na podstawie badań obserwacyjnych i klinicznych opisywano różne implikacje kliniczne tej interakcji farmakokinetycznej/farmakodynamicznej w odniesieniu do poważnych epizodów sercowo-naczyniowych.

#### *Inne substancje czynne*

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu i itrakonazolu jest istotnie zmniejszone, co może powodować zmniejszenie skuteczności klinicznej. Należy unikać jednoczesnego podawania pozakonazolu lub erlotynibu.

#### Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego omeprazol. Dlatego może dochodzić do zahamowania metabolizmu innych substancji czynnych metabolizowanych przez CYP2C19 oraz do zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej na te substancje. Przykłady takich leków to R-warfaryna i inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

#### *Cylostazol*

Omeprazol podawany w dawkach 40 mg zdrowym osobom w badaniu krzyżowym zwiększał C<sub>max</sub> i AUC (pole pod krzywą) dla cylostazolu odpowiednio o 18% i 26%, natomiast dla jednego z jego aktywnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

#### *Fenytoina*

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu w ciągu pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia omeprazolem, a w przypadku dostosowania dawki fenytoiny na zakończenie leczenia omeprazolem należy przeprowadzić kontrolę i dalsze dostosowanie dawki.

#### Nieznany mechanizm

##### *Sakwinawir*

Jednoczesne podawanie omeprazolu i sakwinawiru/rytonawiru prowadziło do wzrostu stężenia sakwinawiru w osoczu o nawet ok. 70%, co było dobrze tolerowane przez pacjentów zarażonych wirusem HIV.

### *Takrolimus*

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy w przypadku jednoczesnego podawania omeprazolu. Należy prowadzić bardziej dokładną kontrolę stężenia takrolimusu oraz czynności nerek (klirens kreatyniny), a w razie konieczności dostosować dawkę takrolimusu.

### *Metotreksat*

Podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami pompy protonowej, u niektórych pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Przy podawaniu dużych dawek metotreksatu należy rozważyć czasowe odstawienie omeprazolu.

## Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

### *Inhibitory CYP2C19 i (lub) CYP3A4*

Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 oraz CYP3A4, substancje czynne o znanym działaniu hamującym CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna i worykonazol) mogą prowadzić do wzrostu stężenia omeprazolu w surowicy poprzez hamowanie tempa jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie za pomocą worykonazolu prowadziło do ponad dwukrotnego zwiększenia ekspozycji na omeprazol. Ponieważ duże dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, zwykle nie jest konieczne dostosowywanie dawki omeprazolu. Należy jednak rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadkach, w których wskazane jest długotrwałe leczenie.

### *Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4*

Substancje czynne, które indukują CYP2C19 lub CYP3A4, albo oba izoenzymy (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawica), mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w surowicy na skutek przyspieszenia tempa jego metabolizmu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (w których ekspozycji poddano ponad 1000 osób) nie wykazały niekorzystnego wpływu omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu/novorodka. Omeprazol może być stosowany w okresie ciąży.

Omeprazol przenika do mleka, ale w przypadku stosowania dawek terapeutycznych prawdopodobnie nie wpływa na dziecko.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Bostomac prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których one wystąpią, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Do najczęstszych działań niepożądanych (1-10% pacjentów) należą ból głowy, ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia nudności i (lub) wymioty.

W ramach programu badań klinicznych nad omeprazolem i badań po wprowadzeniu do obrotu obserwowano lub podejrzewano wystąpienie wymienionych poniżej działań niepożądanych leku. Żadne z nich nie było zależne od dawki. Wyszczególnione niżej działania niepożądane wymieniono

według częstości oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC). Kategorie częstości określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów /częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, pancytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Rzadko:	Hiponatremia
Bardzo rzadko:	Hipomagnezemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Niezbyt często:	Bezsenna
Rzadko:	Pobudzenie, dezorientacja, depresja
Bardzo rzadko:	Agresja, omamy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, senność
Rzadko:	Zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko:	Niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko:	Skurcz oskrzeli
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, nudności i (lub) wymioty
Rzadko:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, grzybica układu pokarmowego, mikroskopowe zapalenie jelita grubego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko:	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
Bardzo rzadko:	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często:	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko:	Łysienie, nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Rzadko:	Ból stawów, ból mięśni
Bardzo rzadko:	Osłabienie siły mięśniowej
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Rzadko:	Śródmiąższowe zapalenie nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Bardzo rzadko:	Ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Niezbyt często:	Złe samopoczucie, obrzęk obwodowy
Rzadko:	Zwiększone pocenie się

#### 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące skutków przedawkowania omeprazolu u ludzi. W piśmiennictwie opisywano stosowanie dawek do 560 mg. Otrzymywano pojedyncze doniesienia dotyczące pojedynczych dawek doustnych sięgających 2400 mg omeprazolu (120-krotność zalecanej zwykle dawki klinicznej). Opisywano występowanie nudności, wymiotów, zawrotów głowy, bólu brzucha, biegunki i bólu głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano także wystąpienie apatii, depresji i dezorientacji.

Objawy opisywane w związku z omeprazolem miały charakter przejściowy. Nie zgłoszono ani jednego poważnego działania niepożądanego. Wraz ze zwiększaniem dawek nie dochodziło do zmiany szybkości eliminacji (kinetyka pierwszorzędowa). W razie konieczności należy zastosować leczenie objawowe.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC01

#### Mechanizm działania



Omeprazol to mieszanina racemiczna dwóch enancjomerów, która zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce ukierunkowanego mechanizmu działania. Jest to swoisty inhibitor pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działa szybko i podawany tylko raz na dobę zapewnia kontrolę poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku.

Omeprazol jest słabą zasadą która ulega przekształceniu do postaci czynnej i osiąga duże stężenie w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie hamuje enzym  $H^+,K^+-ATPazę$  – pompę protonową. Ten wpływ na ostatni etap powstawania soku żołądkowego zależy od dawki i umożliwia skuteczne hamowanie zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

#### *Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku*

Doustne podawanie omeprazolu raz na dobę zapewnia szybkie i utrzymujące się hamowanie dziennego i nocnego wydzielania kwasu solnego w żołądku, przy czym maksymalne działanie występuje w ciągu 4 dni leczenia. W przypadku omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy występuje utrzymujące się zmniejszenie 24-godzinnej (dobowej) kwaśności soku żołądkowego średnio o około 80%. Średnie zmniejszenie maksymalnego wydzielania kwasu po stymulacji pentagastryną wynosi około 70% po 24 godzinach od podania omeprazolu.

Doustne stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z owrzodzeniami dwunastnicy zapewnia utrzymanie w żołądku  $pH \geq 3$  przez średnio 17 godzin w ciągu doby.

Na skutek zmniejszonego wydzielania kwasu i zmniejszonej kwaśności wewnątrz żołądka omeprazol zmniejsza/normalizuje w sposób zależny od dawki ekspozycję na kwas w obrębie przełyku u pacjentów z chorobą refluksową przełyku.

Hamowanie wydzielania kwasu jest związane z powierzchnią pola pod krzywą na wykresie zależności stężenia omeprazolu w osoczu od czasu (ang. *area under the curve, AUC*), nie zaś od aktualnego stężenia w osoczu w danym momencie.

W trakcie leczenia omeprazolem nie obserwowano przypadków tachyfilaksji.

#### *Inne efekty związane z hamowaniem wydzielania kwasu*

W czasie długotrwałego leczenia nieco częściej opisywano występowanie gruczołowych torbieli żołądka. Zmiany tego typu stanowią fizjologiczną reakcję na wyraźne zmniejszenie wydzielania kwasu i wydają się mieć charakter łagodny i odwracalny.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego niezależnie od przyczyn, w tym także wywołana stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczbę bakterii w żołądku, obecnych w przewodzie pokarmowym w normalnych warunkach. Leczenie preparatami hamującymi wydzielanie kwasu może prowadzić do nieznacznie zwiększonego ryzyka infekcji układu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalamina) na skutek niedokwaśności lub

bezkwaśności soku żołądkowego. Należy brać to pod uwagę w przypadku pacjentów ze zmniejszonymi zapasami w organizmie lub czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B12 poddawanych długotrwałemu leczeniu.

Stężenie chromograniny A (CGA) zwiększa się również z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Działania modyfikującego stężenie CgA nie można wykazać, pięć dni po zaprzestaniu leczenia inhibitorami pompy protonowej.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Omeprazol jest nietrwały w środowisku kwaśnym. Stosuje się go doustnie w postaci peletek pokrytych warstwą chroniącą przed działaniem soku żołądkowego, zamkniętych w kapsułkach. Omeprazol wchłania się szybko. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 do 2 godzin po podaniu leku. Wchłanianie omeprazolu ma miejsce w jelicie cienkim, zwykle w ciągu 3–6 godzin. Jednoczesne spożywanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność. Ogólnoustrojowa dostępność (biodostępność) podanej doustnie jednej dawki omeprazolu wynosi około 40%. Podawanie wielokrotne raz na dobę zwiększa biodostępność do około 60%.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji u osób zdrowych wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol jest w 97% wiązany z białkami osocza.

### Metabolizm

Omeprazol ulega w całości metabolizmowi przez układ cytochromu P450 (CYP). Jego metabolizm jest w głównej części zależny od ulegającego polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, odpowiedzialnego za powstawanie hydroksyomeprazolu, głównego metabolitu obecnego w osoczu. Pozostała część zależy od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W wyniku silnego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość inhibicji kompetycyjnej i metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substratami CYP2C19. Natomiast ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4 omeprazol nie hamuje metabolizmu innych substratów CYP3A4. Omeprazol nie wykazuje także działania hamującego w stosunku do głównych izoenzymów układu CYP.

Okolo 3% populacji rasy kaukaskiej i 15–20% populacji azjatyckiej nie posiada czynnego enzymu CYP2C19; grupę tę określa się mianem osób wolno metabolizujących lek. U tych osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. W przypadku wielokrotnego podawania pojedynczej dawki dobowej omeprazolu wynoszącej 20 mg, średnia wartość AUC była 5-10 razy większa w grupie osób wolno metabolizujących niż u osób posiadających funkcjonalny enzym CYP2C19 (szybko metabolizujących lek). Także średnie stężenia w osoczu były od 3 do 5 razy większe. Te spostrzeżenia nie wpływają na dawkowanie omeprazolu.

### Eliminacja

Okres półtrwania omeprazolu w osoczu wynosi zazwyczaj mniej niż godzinę, zarówno po jednokrotnym, jak i wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej. Pomiedzy kolejnymi dawkami dochodzi do całkowitej eliminacji omeprazolu z osocza; nie stwierdza się tendencji do kumulacji leku podczas stosowania jeden raz na dobę. Niemal 80% omeprazolu podanego doustnie jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, pozostała część jest wydalana z kałem, przede wszystkim z żółcią.

Wartość AUC dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania wielokrotnego. Wzrost ten jest zależny od dawki i prowadzi do nieliniowej zależności pomiędzy dawką i wartością AUC po podaniu wielokrotnym. Ta zależność od czasu i od dawki wynika ze zmniejszenia stopnia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie wywołanego hamowaniem izoenzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon).

Nie stwierdzono żadnego wpływu metabolitów na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest spowolniony, co prowadzi do zwiększenia wartości AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do kumulacji w przypadku podawania jeden raz na dobę.

#### *Niewydolność nerek*

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym biodostępność układowa i szybkość eliminacji, pozostają niezmiennione u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Szybkość metabolizmu omeprazolu ulega niewielkiemu zmniejszeniu u osób w podeszłym wieku (75–79 lat).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach, w których szczury otrzymywały omeprazol przez całe życie obserwowano hiperplazję komórek ECL żołądka i rakowiaki. Zmiany te wynikają z utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do zahamowania wydzielania kwasu. Podobne zjawisko obserwowano po leczeniu antagonistami receptorów H<sub>2</sub>, inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowym wycięciu dna żołądka. Zmiany te nie są więc spowodowane bezpośrednim działaniem konkretnej substancji czynnej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Zawartość kapsulek:*

Sacharoza, ziarenka (złożone ze skrobi kukurydzianej i sacharozy)

Sodu laurylosiarczan

Disodu fosforan bezwodny

Mannitol

Hypromeloza 6 cP

Makrogol 6000

Talk

Polisorbat 80

Tytanu dwutlenek (E 171)

Kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1)

#### *Ostonka kapsułki:*

Żelatyna

Żółcień chinolinowa (E 104)

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Woda oczyszczona

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Butelka z HDPE: zużyć w ciągu 3 miesięcy od chwili otwarcia.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

Blister z folii z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

10 mg: 7, 14, 28 kapsułek.

Butelka z HDPE z z zamknięciem z PP i ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

10 mg: 7, 14, 28 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Chemo Ibérica, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7º  
08028 Barcelona  
Hiszpania

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

NL/H/1750/001-002/R/001

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

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