

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ortanol 10 Plus, 10 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 10 mg omeprazolu (*Omeprazolium*).

Substancja pomocnicza:

Każda kapsułka zawiera 58 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka

Kapsułka z korpusem i wieczkiem w kolorze jasnobrązowym, z nadrukiem OME 10 na obu częściach, zawierająca białe lub beżowe powlekane peletki (granulki).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ortanol 10 Plus wskazany jest u następujących pacjentów:

Dorośli:

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy.
- Zapobieganie nawrotowi choroby wrzodowej dwunastnicy.
- Leczenie choroby wrzodowej żołądka.
- Zapobieganie nawrotowi choroby wrzodowej żołądka.
- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów z wrzodem trawiennym.
- Leczenie wrzodów żołądka i dwunastnicy, spowodowanych stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia.
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Długotrwałe leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.
- Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku.
- Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dzieci w wieku powyżej 1 roku i o masie ciała co najmniej 10 kg

- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku
- Objawowe leczenie zgagi i zarzucania treści żołądkowej w przebiegu choroby refluksowej przełyku

Dzieci i młodzież w wieku powyżej 4 lat

- Leczenie w skojarzeniu z antybiotykami choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez *Helicobacter pylori*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Zalecaną dawką u pacjentów z czynną chorobą wrzodową dwunastnicy jest 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów wyleczenie następuje w ciągu 2 tygodni, ale u pacjentów, u których początkowy cykl leczenia nie był skuteczny, wyleczenie następuje zwykle w ciągu dalszych dwóch tygodni leczenia. U pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy oporną na leczenie zaleca się stosowanie 40 mg omeprazolu raz na dobę; wyleczenie następuje na ogół w ciągu czterech tygodni.

Zapobieganie nawrotowi choroby wrzodowej dwunastnicy

W zapobieganiu nawrotowi choroby wrzodowej dwunastnicy u pacjentów bez zakażenia *H. pylori* lub u których eradykacja *H. pylori* jest niemożliwa, zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów dawka dobową 10 mg może być wystarczająca. W razie niepowodzenia leczenia dawkę można zwiększyć do 40 mg.

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów wyleczenie następuje w ciągu czterech tygodni, ale u pacjentów, u których początkowy cykl leczenia nie był skuteczny, wyleczenie następuje zwykle w ciągu dalszych czterech tygodni leczenia. U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka oporną na leczenie zaleca się stosowanie 40 mg omeprazolu raz na dobę, wyleczenie następuje na ogół w ciągu ośmiu tygodni.

Zapobieganie nawrotowi choroby wrzodowej żołądka

W zapobieganiu nawrotowi choroby wrzodowej żołądka opornej na leczenie zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę.

*Eradykacja *H. pylori* u pacjentów z wrzodem trawiennym*

W celu eradykacji *H. pylori* wybór odpowiednich antybiotyków powinien uwzględniać tolerancję leków przez pacjenta, narodowe, regionalne i lokalne dane dotyczące oporności bakterii oraz wytyczne terapeutyczne.

- omeprazol 20 mg + klarytromycyna 500 mg + amoksycylina 1000 mg. Wszystkie leki należy przyjmować dwa razy na dobę przez jeden tydzień
lub
- omeprazol 20 mg + klarytromycyna 250 mg (alternatywnie 500 mg) + metronidazol 400 mg (lub 500 mg, lub tynidazol 500 mg). Wszystkie leki należy przyjmować dwa razy na dobę przez jeden tydzień
lub
- omeprazol 40 mg raz na dobę + amoksycylina 500 mg i metronidazol 400 mg (lub 500 mg, lub tynidazol 500 mg) trzy razy na dobę przez tydzień.

Jeśli zakażenie *H. pylori* utrzymuje się, leczenie z zastosowaniem każdego z tych schematów można powtórzyć.

Leczenie wrzodów żołądka i dwunastnicy spowodowanych stosowaniem NLPZ

W leczeniu wrzodów żołądka i dwunastnicy spowodowanych stosowaniem NLPZ zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów wyleczenie następuje w ciągu czterech tygodni, ale u pacjentów, u których początkowy cykl leczenia nie był skuteczny, wyleczenie następuje zwykle w ciągu dalszych czterech tygodni leczenia.

Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia

W zapobieganiu wrzodom żołądka lub dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów obarczonych ryzykiem (w wieku >60 lat, z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie) zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

Zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów wyleczenie następuje w ciągu czterech tygodni. Jeśli pierwszy cykl leczenia jest nieskuteczny, wyleczenie następuje zwykle w trakcie dalszej, trwającej cztery tygodnie terapii.

U pacjentów z ciężkim refluksowym zapaleniem przełyku zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę. W takim przypadku wyleczenie następuje zwykle w ciągu ośmiu tygodni.

Długotrwałe leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

W długotrwałym leczeniu podtrzymującym u pacjentów z wyleczonym refluksowym zapaleniem przełyku zalecana dawka omeprazolu wynosi 10 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 20-40 mg raz na dobę.

Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku

Zalecana dawka wynosi 20 mg na dobę. Ponieważ możliwe jest uzyskanie właściwej odpowiedzi na 10 mg omeprazolu na dobę, należy rozważyć indywidualne dostosowanie dawki.

W razie braku poprawy po 4 tygodniach leczenia dawkę 20 mg na dobę, zaleca się wykonanie dalszych badań.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona dawkę należy ustalić indywidualnie i kontynuować leczenie tak długo, jak wymaga tego stan kliniczny. Zalecana dawka początkowa wynosi 60 mg na dobę. U większości pacjentów z ciężką postacią choroby i niewystarczającą reakcją na inne leki uzyskano skuteczną kontrolę objawów, a u ponad 90% pacjentów podtrzymująca dawka produktu Ortanol 10 Plus wynosiła od 20 do 120 mg na dobę. Jeśli dawka jest większa niż 80 mg na dobę, należy ją podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Dzieci w wieku powyżej 1 roku i o masie ciała co najmniej 10 kg

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

Objawowe leczenie zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w przebiegu choroby refluksowej przełyku

Zalecenia dotyczące dawkowania:

Wiek	Masa ciała	Dawkowanie
≥1 rok	10-20 kg	10 mg omeprazolu raz na dobę W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 20 mg.
≥2 lata	>20 kg	20 mg omeprazolu raz na dobę W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 40 mg.

Refluksowe zapalenie przełyku: leczenie trwa od 4 do 8 tygodni.

Objawowe leczenie zgagi i zarzucania treści żołądkowej w przebiegu choroby refluksowej przełyku: leczenie trwa od 2 do 4 tygodni. Jeśli objawy choroby nie zostaną opanowane w ciągu 2 do 4 tygodni, należy wykonać dalsze badania.

Dzieci w wieku powyżej 4 lat

*Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez *Helicobacter pylori**

Wybór odpowiedniego schematu leczenia skojarzonego powinien uwzględniać oficjalne wytyczne narodowe, regionalne i lokalne, dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7, ale czasami do 14 dni) oraz odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Leczenie powinno się odbywać pod kontrolą specjalisty.

Masa ciała	Dawkowanie
15-30 kg	Leczenie skojarzone z 2 antybiotykami: omeprazol 10 mg, amoksycyлина 25 mg/kg mc. i klarytromycyna 7,5 mg/kg mc. Wymienione leki należy podawać razem 2 razy na dobę przez 1 tydzień.
30-40 kg	Leczenie skojarzone z 2 antybiotykami: omeprazol 20 mg, amoksycyлина 750 mg i klarytromycyna 7,5 mg/kg mc. Wymienione leki należy podawać 2 razy na dobę przez 1 tydzień.
>40 kg	Leczenie skojarzone z 2 antybiotykami: omeprazol 20 mg, amoksycyлина 1 g i klarytromycyna 500 mg. Wymienione leki należy podawać 2 razy na dobę przez 1 tydzień.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawka dobową od 10 do 20 mg może być wystarczająca (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

U osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Kapsułki Ortanol 10 Plus należy przyjmować rano (najlepiej na czczo), połykać w całości, popijając połową szklanki wody. Kapsułek nie wolno żuć ani zgniatać.

Pacjenci z trudnościami w połykaniu i dzieci, które mogą pić lub połykać półpłynne pokarmy

Kapsułkę można otworzyć i połknąć jej zawartość, popijając połową szklanki wody lub zmieszać zawartość z lekko kwaśnym płynem, np. sokiem owocowym lub musem jabłkowym bądź niegazowaną wodą i natychmiast połknąć. Pacjent powinien być poinstruowany, że uzyskany płyn należy wypić natychmiast (lub w ciągu 30 minut), zawsze zmieszać tuż przed wypiciem i popić połową szklanki wody.

Kapsułkę można również ssać, a następnie połknąć peletki popijając połową szklanki wody. Peletek nie wolno żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzoimidazole lub 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, należy wykluczyć możliwość nowotworowego charakteru choroby, 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 ściśle kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta (np. miano wirusa) oraz zwiększenie dawki atazanawiru z rytonawirem do 400 mg + 100 mg. Nie należy przekraczać dawki 20 mg omeprazolu.

Omeprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) na skutek hipo- lub achlorhydrii. 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 lekami metabolizowanymi przy udziale tego izoenzymu na początku i po zakończeniu leczenia omeprazolem. Obserwowano interakcję między omeprazolem a kłopidogrelem (patrz punkt 4.5), ale jej kliniczne znaczenie nie jest pewne. Dla ostrożności odradza się jednoczesnego stosowania obu leków.

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

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, 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, tężyczka, 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 inhibitora pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy otrzymują inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną bądź lekami powodującymi hipomagnezemię (np. lekami moczopędnymi), lekarze powinni rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem pompy protonowej, 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.

Interakcje z badaniami wykrywającymi guzy neuroendokryjne

Wywołana działaniem omeprazolu zmniejszona kwasność soku żołądkowego powoduje zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) w surowicy. Zwiększone stężenie CgA może być przyczyną fałszywie dodatnich wyników badań diagnostycznych wykrywających guzy neuroendokryjne. W celu uniknięcia tego działania leczenie omeprazolem należy wstrzymać na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA.

U niektórych dzieci z chorobami przewlekłymi może być konieczne (choć nie jest zalecane) długotrwałe leczenie.

Tak jak w przypadku każdego długotrwałego leczenia, zwłaszcza dłuższego niż 1 rok, stan pacjenta należy poddawać regularnej ocenie.

Ortanol 10 Plus zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 wchłaniania substancji czynnych zależnego od pH w żołądku.

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.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i atazanawiru (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 z atazanawirem (300 mg)/rytonawirem (100 mg).

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. U pacjentów należy zastosować zwiększoną kontrolę działania digoksyny.

Klopidogrel

W krzyżowym badaniu klinicznym podawano pacjentom przez 5 dni sam klopidogrel (w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg/dobę) lub razem z omeprazolem (w dawce 80 mg w tym samym czasie, co klopidogrel). Jeśli klopidogrel i omeprazol podawane były jednocześnie, ekspozycja na czynny metabolit klopidogrelu zmniejszała się o 46% (w dniu 1.) i o 42% (w dniu 5.). Skojarzone podawanie obu leków spowodowało również zmniejszenie średniego hamowania agregacji płytek krwi (ang. IPA - inhibition of platelet aggregation) o 47% (po 24 godzinach) i o 30% (w dniu 5.). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu w różnym czasie nie zapobiegało ich interakcji, której prawdopodobną przyczyną jest hamujące działanie omeprazolu na aktywność izoenzymu CYP2C19. Dane z obserwacji i z badań klinicznych, dotyczące klinicznych skutków takiej interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznej w odniesieniu do dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych, są niespójne.

Inne substancje czynne

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu i itrakonazolu jest istotnie zmniejszone, dlatego ich skuteczność kliniczna też może być zmniejszona. Należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu z pozakonazolem i erlotynibem.

Substancje czynne metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP2C19, głównego izoenzymu biorącego udział w jego metabolizmie. W związku z tym metabolizm jednocześnie stosowanych substancji czynnych, w których przekształcaniu również bierze udział CYP2C19, może być osłabiony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te substancje zwiększona. Przykładami takich leków 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 o 29% i 69%.

Fenytoina

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia omeprazolem. Jeśli zmodyfikowano dawkę 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 wirusem HIV.

Takrolimus

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy stosowanego jednocześnie z omeprazolem. Podczas skojarzonego stosowania należy zwiększyć kontrolę stężenia takrolimusu oraz czynności 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. Dlatego 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 przy udziale 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, modyfikacja jego dawki nie jest na ogół konieczna. Dostosowanie dawki należy jednak rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz wtedy, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Leki indukujące aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Substancje czynne, które indukują aktywność izoenzymu CYP2C19 lub CYP3A4, lub obu (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca) mogą powodować zmniejszenie stężenia omeprazolu w surowicy przez zwiększenie szybkości jego metabolizmu.

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 leku stosowanego w dawkach leczniczych na dziecko jest mało prawdopodobny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ produktu Ortanol 10 Plus na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn jest mało prawdopodobny.

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

4.8 Działania niepożądane

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

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 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 (patrz punkt 4.4). Ciężka hipomagnezemia może spowodować hipokalcemię.
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
Rzadko	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, drożdżyca przewodu pokarmowego
Częstość nieznana	Mikroskopowe zapalenie okrężnicy
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
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
Rzadko	Ból stawów, ból mięśni
Bardzo rzadko	Oslabienie 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 się

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania omeprazolu oceniano u 310 dzieci w wieku od 0 do 16 lat z chorobą związaną z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego (do 749 dni) stosowania omeprazolu w terapii podtrzymującej w ramach badania klinicznego z udziałem 46 dzieci z ciężkim nadżerkowym zapaleniem przełyku. Profil działań niepożądanych był zasadniczo taki sam, jak obserwowany u dorosłych w trakcie zarówno krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia. Brak długoterminowych danych dotyczących wpływu leczenia omeprazolem na pokwitanie i wzrastanie.

4.9 Przedawkowanie

Dostępna jest ograniczona informacja na temat skutków przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisano zażycie dawek do 560 mg i istnieją 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.

Objawy opisywane w związku z przedawkowaniem omeprazolu 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: 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 specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego podczas podawania jeden 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 solnego 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 trwałe 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 kwaśność 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 ciągu doby.

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

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Działanie na H. pylori

Zakażenie *Helicobacter pylori* wiąże się z rozwojem choroby wrzodowej, w tym choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka. Zakażenie to jest głównym czynnikiem rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka, a *H. pylori* wraz z kwasem solnym wytwarzanym w żołądku stanowią główne czynniki rozwoju choroby wrzodowej. Zakażenie *Helicobacter pylori* jest również głównym czynnikiem rozwoju zanikowego nieżytu błony śluzowej żołądka, związanego ze zwiększonym ryzykiem raka żołądka.

W przypadku wrzodów trawiennych eradykacja *H. pylori* omeprazolem i lekami przeciwbakteryjnymi zapewnia w dużym stopniu wyleczenie i długotrwałą remisję.

Badania wykazały, że leczenie dwoma lekami jest mniej skuteczne niż terapia z zastosowaniem trzech leków. Jej zastosowanie należy wziąć pod uwagę, jeśli rozpoznana nadwrażliwość wyklucza zastosowanie jakiegokolwiek leczenia skojarzonego trzema lekami.

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 kwaśność 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 leków zmniejszających wydzielanie kwasu może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile*.

W wyniku zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego zwiększa się również stężenie chromograniny A (CgA).

Modyfikującego wpływu na stężenie CgA nie wykazano po upływie pięciu dni od zakończenia stosowania inhibitorów pompy protonowej.

Dzieci i młodzież

W niekontrolowanym badaniu u dzieci (w wieku od 1 roku do 16 lat) z ciężkim refluksowym zapaleniem przełyku omeprazol w dawkach od 0,7 do 1,4 mg/kg mc. zmniejszył stan zapalny przełyku u 90% badanych i znacząco zmniejszył objawy refluksu. W badaniu z pojedynczą ślepą próbą dzieci w wieku od 0 do 24 miesięcy z klinicznie rozpoznaną chorobą refluksową przełyku (GERD) otrzymywały omeprazol w dawkach 0,5, 1,0 lub 1,5 mg/kg mc. Po 8 tygodniach leczenia częstość epizodów wymiotów i (lub) regurgitacji zmniejszyła się o połowę, niezależnie od podanej dawki.

*Eradykacja *Helicobacter pylori* u dzieci*

Randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą (badanie Hélot) wykazało bezpieczeństwo stosowania i skuteczność omeprazolu w skojarzeniu z dwoma antybiotykami (amoksycyliną i klarytromycyną) w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci w wieku co najmniej 4 lat z zapaleniem błony śluzowej żołądka. Eradykację *H. pylori* uzyskano u 74,2% pacjentów (23/31) otrzymujących omeprazol z amoksycyliną i klarytromycyną w porównaniu z 9,4% pacjentów (3/32), którzy otrzymywali amoksycylinę z klarytromycyną. Nie wykazano klinicznej korzyści w odniesieniu do objawów niestrawności. Badanie to nie dostarcza żadnych informacji dotyczących stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Omeprazol i jego sól magnezowa nie są trwale w środowisku kwaśnym, dlatego podawane są doustnie w postaci powlekanych granulek dojelitowych zamkniętych w kapsułkach lub tabletkach. Omeprazol wchłaniany jest szybko; maksymalne stężenia w osoczu występuje po około 1-2 godzin od podania. Wchłanianie omeprazolu 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 nie hamuje 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. Po wielokrotnym podawaniu 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 intensywnie metabolizujących). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było również większe 3 do 5 razy. Stwierdzenia te nie mają znaczenia dla dawkowania omeprazolu.

Wydalanie

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.

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 klirensiem 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

Pacjenci z zaburzeniami 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.

Pacjenci z zaburzeniami 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.

Dzieci i młodzież

Podczas leczenia omeprazolem w zaleconych dawkach dzieci w wieku powyżej 1 roku uzyskiwano zbliżone stężenia leku w osoczu, co u osób dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy klirens omeprazolu jest mały ze względu na niewielką zdolność do metabolizowania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających całe życie badaniach u szczurów, którym podawano omeprazol stwierdzono hiperplazję i cechy zrakowacenia komórek srebrochłonnych (ECL) w żołądku. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do zahamowania wydzielania kwasu solnego. Podobne działania obserwowano po leczeniu antagonistami receptora H₂, 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

Hydroksypropyloceluloza o niskim stopniu podstawienia
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Powidon K 25
Polisorbat 80
Talk
Magnezu tlenek
Kwasu metakrylowego kopolimer (1:1), dyspersja wodna 30%
Trietylu cytrynian
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tusz

Szelak

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E172)

lub

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Pojemnik: Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 7, 14, 15, 28, 30, 56, 56×1 i 98 kapsułek.

Biały pojemnik HDPE z zabezpieczoną przed otwarciem zakrętką PP i umieszczonym w środku środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku, zawierający 7, 14, 15, 28, 30, 49, 50 i 168 kapsułek lub pudełko zawierające 2 pojemniki po 28, 49, 50 i 168 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12293

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.07.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.06.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.11.2013