

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nozer Med, 10 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 10 mg omeprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Kapsułki dojelitowe 14,0 do 14,6 mm, z różową częścią dolną oznakowaną „10” i różowym wieczkiem oznakowanym „O”, zawierające peletki powlekane dojelitowo.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nozer Med jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawowej choroby refluksowej przełyku (np. zgaga, zarzucanie kwasu) u dorosłych. Nie należy stosować leku dłużej niż przez 4 tygodnie bez konsultacji z lekarzem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

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

Złagodzenie objawów może nastąpić dopiero po 2-3 dniach stosowania leku.

U większości pacjentów całkowite ustąpienie zgagi występuje w ciągu 7 dni. Jeśli objawy ustąpią całkowicie, należy przerwać stosowanie leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się konsultację z lekarzem przed przyjęciem produktu Nozer Med (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 roku życia)

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

Sposób podawania leku

Zalecane jest przyjmowanie produktu rano, najlepiej przed posiłkiem. Należy połknąć kapsułki w całości popijając wodą (pół szklanki). Kapsułek nie żuć ani nie kruszyć.

Pacjenci z zaburzeniami połykania

Pacjent może otworzyć kapsułkę, i połknąć zawartość popijając wodą (pół szklanki). Można też zmieszać zawartość kapsułki z lekko kwaśnym płynem, np. sokiem owocowym lub musem jabłkowym lub zmieszać z niegazowaną wodą.

Zawiesinę należy wypić od razu po przygotowaniu (lub w ciągu pół godziny od przygotowania). Zawiesinę należy zawsze wymieszać bezpośrednio przed wypiciem i popić wodą (pół szklanki).

Pacjenci mogą też ssać kapsułkę i połykać peletki popijając wodą (pół szklanki). **NIE POPIJAĆ** mlekiem ani wodą gazowaną. Nie żuć powlekanych peletek dojelitowych.

4.3 Przeciwwskazania

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

Omeprazolu, podobnie jak innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem albo atazanawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemię (np. diuretyki), lekarz powinien rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

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

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu Nozer Med. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększone stężenie chromograminy A (CgA) może zaburzać identyfikację neuroendokrynnych guzów. Należy przerwać stosowanie produktu Nozer Med co najmniej pięć dni przed wykonaniem badania stężenia CgA, aby uniknąć zafałszowania wyniku (patrz punkt 5.1).

Produkt Nozer Med zawiera laktozę i dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi powinni regularnie konsultować się z lekarzem. Szczególnie dotyczy to pacjentów w wieku powyżej 55 lat regularnie przyjmujących leki na niestrawności lub zgagę bez recepty.

Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem jeżeli:

- miał chorobę wrzodową żołądka lub zabiegi operacyjne układu żołądkowo-jelitowego;
- stosuje leki na niestrawność i zgagę przez okres dłuższy niż 4 tygodnie;
- ma żółtaczkę lub inną ciężką chorobę
- jest w wieku powyżej 55 lat i w ostatnim czasie wystąpiły u niego nowe dolegliwości.

Nie zaleca się stosowania leku Nozer Med jako środka zapobiegawczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

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

Nefinawir, atazanawir

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

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nefinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) powoduje zmniejszenie średniej ekspozycji na nefinawir o około 40% oraz zmniejszenie średniej ekspozycji na farmakologicznie czynny metabolit M8 o około 75-90%. Interakcja ta może również obejmować hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) oraz 300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensuje wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) oraz 400 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu ze stosowaniem 300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru raz na dobę.

Digoksyna

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

Klopidogrel

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

Inne substancje czynne

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itrakonazolu jest istotnie zmniejszone i z tego względu ich skuteczność kliniczna może być zmniejszona. W odniesieniu do pozakonazolu oraz erlotynibu należy unikać ich jednoczesnego stosowania z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

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

Cylostazol

Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w dawce 40 mg w badaniu z dawkowaniem w schemacie skrzyżowanym (*crossover*) zwiększał C_{max} oraz AUC cylostazolu odpowiednio o 18% oraz o 26%, a jednego z jego głównych metabolitów odpowiednio o 29% oraz 69%.

Fenytoina

Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia omeprazolem. W przypadku dostosowywania dawki fenytoiny, kontrola i dalsze dostosowanie dawki powinny zostać przeprowadzone na zakończenie leczenia omeprazolem.

Mechanizm nieznan

Sakwinawir

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

Takrolimus

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

Metotreksat

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

Oddziaływanie innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

Inhibitory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 oraz CYP3A4, substancje czynne znane z hamującego wpływu na CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna oraz worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zmniejszenie tempa jego metabolizmu. Jednoczesne leczenie worykonazolem powodowało ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Ze względu na to, że duże dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, zasadniczo dostosowywanie dawkowania omeprazolu nie jest konieczne. Jednakże, dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadkach, gdy wskazane jest stosowanie długotrwałego leczenia.

Induktory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Wymienione poniżej działania niepożądane wystąpiły podczas przyjmowania omeprazolu w trakcie badań klinicznych dotyczących leku oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu go do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki. Wyszczególnione niżej reakcje niepożądane podzielono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość występowania nie mogła zostać ustalona w oparciu o dostępne dane).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania	Reakcja niepożądana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia (małopłytkowość)
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje z nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Hiponatraemia
Nieznane:	Hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może prowadzić do wystąpienia hipokalcemii
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Bezsenność
Rzadko:	Pobudzenie, splątanie, depresja
Bardzo rzadko:	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, senność
Rzadko:	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Rzadko:	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności i wymioty
Rzadko:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
Częstość nieznana:	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	

Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko:	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez niej
Bardzo rzadko:	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko:	Wypadanie włosów (łysienie), nadwrażliwość na światło
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (<i>ang. toxic epidermal necrolysis, TEN</i>)
Częstość nieznaną	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa
Rzadko:	Bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko:	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko:	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko:	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Rzadko:	Zwiększona potliwość

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, PL-02 222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia dotyczyły zastosowania pojedynczej dawki doustnej do 2400 mg omeprazolu (dawki 120-krotnie większej niż zalecana dawka kliniczna). Zaobserwowane objawy przedawkowania omeprazolu to: nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka i bóle głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję, splątanie.

Wszystkie objawy opisywane po przedawkowaniu omeprazolu były przemijające i nie obserwowano po ich ustąpieniu znacznych skutków klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyki pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, jest wyłącznie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02B C01

Mechanizm działania

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

Omeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej H^+K^+ -ATP-azy. Wpływ omeprazolu na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku zależy od dawki. Omeprazol zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Doustne podawanie omeprazolu raz na dobę zapewnia szybkie i skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przez całą dobę (tak w ciągu dnia jak i w nocy), przy czym maksymalne działanie jest osiągane po 4 dniach podawania leku. Po tym czasie stosowania 20 mg omeprazolu raz na dobę u pacjentów z wrzodem dwunastnicy następuje zmniejszenie 24-godzinnej (dobowej) kwaśności soku żołądkowego średnio o około 80%. Średnie zmniejszenie maksymalnego wydzielania kwasu solnego po stymulacji pentagastryną wynosi około 70% po 24 godzinach od podania omeprazolu.

Doustne stosowanie 20 mg omeprazolu u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy powoduje utrzymanie wartości pH w żołądku na poziomie ≥ 3 przez średnio 17 godzin w ciągu doby.

W następstwie zmniejszonego wydzielania kwasu solnego i zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego omeprazol, w sposób zależny od dawki, zmniejsza (normalizuje) ekspozycję przełyku na wpływ kwaśnej treści żołądkowej u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest związany z wielkością pola pod krzywą stężenia omeprazolu w osoczu w czasie (AUC); nie ma natomiast związku z faktycznym, chwilowym stężeniem leku w osoczu.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem opisywano nieco zwiększoną częstość występowania torbieni gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Są one łagodne i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

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

Podczas stosowania produktów leczniczych hamujących wydzielanie, stężenie gastryny w surowicy krwi zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszone wydzielanie kwasu. Z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego, zwiększa się również stężenie CgA. Zwiększone stężenie CgA może zaburzać identyfikację neuroendokrynych guzów. Na podstawie danych z literatury stwierdzono, że należy przerwać stosowanie inhibitorów pompy protonowej nie później niż pięć dni przed

oznaczaniem CgA. Jeśli po pięciu dniach stężenia CgA i gastryny nie powrócą do prawidłowych wartości, oznaczanie CgA należy powtórzyć 14 dni po odstawieniu omeprazolu.

Podczas długoterminowego stosowania omeprazolu zaobserwowano (zarówno u dorosłych jak i dzieci) hiperplazję komórek enterochromofinopodobnych (ECL), co jest prawdopodobnie związane ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Obserwacje te nie mają znaczenia klinicznego.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Omeprazol oraz sól magnezowa omeprazolu nie są trwałe w środowisku kwaśnym i dlatego są podawane doustnie w postaci kapsułek lub tabletek zawierających powlekane peletki. Wchłanianie omeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1-2 godzinach od podania. Omeprazol jest wchłaniany w jelicie cienkim w okresie 3-6 godzin. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu wywiera wpływ na biodostępność omeprazolu. Ogólnoustrojowa dostępność (biodostępność) omeprazolu po jednorazowym podaniu doustnym wynosi około 40%. Podawanie wielokrotne raz na dobę powoduje zwiększenie biodostępności do około 60%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w około 97%.

Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, który powoduje powstanie głównego metabolitu występującego w osoczu - hydroksyomeprazolu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W wyniku znacznego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami będącymi substratami dla CYP2C19. Jednakże, ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4, omeprazol nie wykazuje możliwości hamowania metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto, omeprazol nie wykazuje wpływu hamującego na główne enzymy cytochromu P (CYP).

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby jest zaburzony, co skutkuje zwiększeniem AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do akumulacji przy podawaniu jeden raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci w wieku podeszłym

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, które były prowadzone przez całe życie tych zwierząt, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu w żołądku. Podobne rezultaty zaobserwowano po leczeniu antagonistami receptorów H₂, inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowym wycięciu dna żołądka. Z tego względu, zmiany te nie są wynikiem bezpośredniego działania jakiegokolwiek pojedynczej substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki

Mannitol

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Disodu fosforan dwuwodny

Sodu laurylosiarczan

Hypromeloza

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

Makrogol 400

Magnezu stearynian

Skład osłonki

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

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

(E 172))

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Butelka HDPE: 28 dni po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Opakowania zawierają 7 lub 14 kapsułek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

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

21194

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

16/05/2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

PL/H/0267/001/IAin/005

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.10.2015