CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ipegen, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 20 mg omeprazolu.

Jedna 20 mg kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 33,8 mg sacharozy.

Jedna 20 mg twarda kapsułka dojelitowa zawiera 0,0029 mg tartrazyny (E 102)) i 0,00104 mg czerwieni Allura (E129).

.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe, twarde
Kapsułka 20 mg: kapsułka z ciemnoróżowym, nieprzezroczystym wieczkiem oraz białym, nieprzezroczystym korpusem, oznaczona napisami „MYLAN" ponad „OM20" umieszczonymi wzdłuż osi na wieczku i korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Ipegen kapsułki dojelitowe jest wskazany:

Dorośli:
- do leczenia owrzodzeń dwunastnicy
- do zapobiegania nawrotom owrzodzeń dwunastnicy
- do leczenia owrzodzeń żołądka
- do zapobiegania nawrotom owrzodzeń żołądka
- w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami stosowanymi w celu eradykacji *Helicobacter pylori* u pacjentów z owrzodzeniami trawiennymi
- do leczenia owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowanie leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)
- w celu zapobiegania owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy powstającym w wyniku stosowania leków z grupy NLPZ
- do leczenia refluksowego zapalenia przełyku
- do leczenia podtrzymującego refluksowego zapalenia przełyku w celu zapobiegania nawrotom
- do objawowego leczenia choroby refluksowej przełyku
- do leczenia zespołu Zollingera i Ellisona

Dzieci powyżej 1 roku życia i o masie ciała ≥10 kg
- do leczenia refluksowego zapalenia przełyku
- do objawowego leczenia zgagi i zarzucania kwaśnej treści w chorobie refluksowej przełyku.

Dzieci i młodzież powyżej 4 lat

- w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w leczeniu owrzodzenia dwunastnicy spowodowanego obecnością *H. pylori*

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Leczenie owrzodzeń dwunastnicy

Zalecana dawka u pacjentów z czynną chorobą wrzodową dwunastnicy to 20 mg produktu leczniczego Ipegen jeden raz na dobę. U większości pacjentów zagojenie następuje w ciągu 2 tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie nastąpiło całkowite wyleczenie, osiąga się je zwykle w ciągu następnych dwóch tygodni.

U pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy oporną na leczenie, stosuje się produkt leczniczy Ipegen w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie zwykle osiąga się w ciągu czterech tygodni.

Zapobieganie nawrotom owrzodzeń dwunastnicy

W celu zapobiegania nawrotom owrzodzenia dwunastnicy u pacjentów bez zakażenia *H. pylori* lub u pacjentów, u których nie jest możliwa eradykacja *H. pylori*, zaleca się produkt leczniczy Ipegen w dawce 20 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka 10 mg. W razie niepowodzenia terapii, dawkę można zwiększyć do 40 mg.

Leczenie owrzodzeń żołądka

Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów zagojenie następuje w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie nastąpiło całkowite wyleczenie, osiąga się je zwykle w ciągu kolejnych czterech tygodni. U pacjentów z owrzodzeniem żołądka opornym na leczenie, zaleca się produkt leczniczy Ipegen w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie zwykle osiąga się w ciągu ośmiu tygodni.

Zapobieganie nawrotom owrzodzeń żołądka

W celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z owrzodzeniem żołądka opornym na leczenie zalecana jest dawka 20 mg produktu leczniczego Ipegen raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 40 mg.

Eradykacja H. pylori w chorobie wrzodowej żołądka lub dwunastnicy

W celu eradykacji *H. pylori* wybór antybiotyków należy rozważyć, biorąc pod uwagę indywidualną tolerancję pacjenta oraz zgodnie z krajowymi, regionalnymi i miejscowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

• Omeprazol 20 mg + klarytromycyna 500 mg + amoksycylina 1000 mg - wszystkie 2 razy na dobę przez 1 tydzień lub
• Omeprazol 20 mg + klarytromycyna 250 mg (alternatywnie 500 mg) + metronidazol 400 mg (lub 500 mg albo tynidazol 500 mg) wszystkie 2 razy na dobę przez 1 tydzień lub
• Omeprazol 40 mg raz na dobę + amoksycylina 500 mg + metronidazol 400 mg (lub 500 mg albo tynidazol 500 mg) oba 3 razy na dobę przez 1 tydzień.

W każdym schemacie, jeśli u pacjenta nadal występuje zakażenie *H. pylori,* leczenie można powtórzyć.

Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ

W leczeniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ zalecana dawka to 20 mg produktu leczniczego Ipegen raz na dobę. U większości pacjentów wyleczenie następuje w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie nastąpiło całkowite wyleczenie, osiąga się je zwykle w ciągu następnych czterech tygodni.

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem leków z grupy NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka

W celu zapobiegania owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem leków z grupy NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka (wiek >60 lat, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy w wywiadzie,

krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie) zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku
Zalecana dawka to 20 mg produktu leczniczego Ipegen raz na dobę. U większości pacjentów wyleczenie następuje w ciągu 4 tygodni. W przypadku pacjentów, u których nie doszło do pełnego wyleczenia po pierwszym etapie leczenia, proces ten zwykle zachodzi w ciągu kolejnych 4 tygodni. U pacjentów z ciężkim zapaleniem przełyku zaleca się dawkę 40 mg produktu leczniczego Ipegen raz na dobę a wyleczenie zwykle osiąga się w ciągu 8 tygodni.

Długotrwałe leczenie podtrzymujące u pacjentów z wyleczonym refluksowym zapaleniem przełyku
Zalecana dawka w długotrwałym leczeniu podtrzymującym u pacjentów z wyleczonym refluksowym zapaleniem przełyku wynosi 10 mg produktu leczniczego Ipegen raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 20–40 mg raz na dobę.

Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku
Zaleca dawka wynosi 20 mg produktu leczniczego Ipegen raz na dobę. Pacjenci mogą odpowiedzieć prawidłowo na 10 mg na dobę, dlatego dawkę należy dostosować indywidualnie. W razie gdy nie uzyska się usunięcia objawów po czterech tygodniach leczenia produktem leczniczym Ipegen w dawce 20 mg na dobę, zalecane jest dalsze badanie diagnostyczne.

Leczenie zespołu Zollingera i Ellisona
U pacjentów z zespołem Zollingera i Ellisona dawkowanie należy dobrać indywidualnie, a leczenie kontynuować, dopóki istnieją wskazania kliniczne. Zalecana dawka początkowa omeprazolu wynosi 60 mg raz na dobę. U wszystkich pacjentów z ciężką chorobą i nieadekwatną odpowiedzią na inne metody terapii, choroba jest skutecznie wyrównana a u więcej niż 90% pacjentów w leczeniu podtrzymującym stosuje się dawki 20–120 mg produktu Ipegen na dobę. Dawki większe niż 80 mg omeprazolu na dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Dawkowanie u dzieci

Dzieci powyżej 1 roku życia i o masie ciała ≥10 kg
Refluksowe zapalenie przełyku
Leczenie objawowe zgagi i zarzucania kwaśnej treści w chorobie refluksowej przełyku

Wiek	Masa ciała	Dawkowanie
≥ 1 rok	10 – 20 kg	10 mg jeden raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę
≥ 2 lata	> 20 kg	20 mg jeden raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 40 mg raz dziennie

Refluksowe zapalenie przełyku: Czas leczenia to 4-8 tygodni.

Leczenie objawowe zgagi i zarzucania kwaśnej treści w chorobie refluksowej przełyku:
Czas leczenia to 2–4 tygodnie. Jeśli nie uzyskano wyrównania objawów, po 2–4 tygodniach leczenia należy przeprowadzić dalszą diagnostykę.

Dzieci powyżej 4. lata
Leczenie owrzodzenia dwunastnicy spowodowanego przez zakażenie Helicobacter pylori.
Przy wybieraniu właściwej terapii skojarzonej należy wziąć pod uwagę oficjalne, krajowe, regionalne i miejscowe wytyczne odnośnie oporności bakterii, czasu leczenia (najczęściej 7 dni, ale czasami do 14 dni) i odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty.

Zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie
15 – 30 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami. Omeprazol 10 mg, amoksycylina 25 mg/kg masy ciała oraz klarytromycyna 7,5 mg/kg masy ciała – wszystkie podawane 2 razy na dobę, przez 1 tydzień
31 – 40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami. Omeprazol 20 mg, amoksycylina 750 mg oraz klarytromycyna 7,5 mg/kg masy ciała – wszystkie podawane 2 razy na dobę, przez tydzień
> 40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami. Omeprazol 20 mg, amoksycylina 1 g oraz klarytromycyna 500 mg – wszystkie podawane 2 razy na dobę, przez 1 tydzień

Szczególne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u pacjentów z *zaburzeniami* czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wystarczająca może być dawka 10–20 mg (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)
Nie ma potrzeby konieczności dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania
Zaleca się przyjmowanie kapsułek produktu leczniczego Ipegen rano, połykając w całości, popijając połową szklanki wody. Kapsułek nie należy żuć ani rozgryzać.
W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połknięciem kapsułek i dzieci, które mogą pić lub połykać półpłynny pokarm:
Pacjenci mogą otworzyć kapsułkę i połknąć zawartość z połową szklanki wody lub po zmieszaniu z lekko kwaśnym płynem np. sokiem owocowym lub jabłkowym lub wodą niegazowaną. Należy powiedzieć pacjentom, że taką zawiesinę należy połknąć niezwłocznie (lub w ciągu 30 minut) i zawsze pomieszać przed wypiciem a następnie wypić pół szklanki wody.

Alternatywnie pacjenci mogą ssać kapsułkę i połykać peletki z połową szklanki wody. Powlekanych peletek dojelitowych nie wolno żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Omeprazolu, podobnie jak innych inhibitorów pompy protonowej, nie wolno podawać z atazanawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wystąpienia któregokolwiek spośród objawów alarmowych (np. niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, ból przy przełykaniu, wymioty krwią, niedokrwistość, smoliste stolce) i przy obecności lub podejrzeniu owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć chorobę nowotworową, gdyż stosowanie produktu leczniczego Ipegen może łagodzić objawy nowotworu a tym samym opóźniać rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli w ocenie lekarza nie można uniknąć połączenia atazanawiru i inhibitora pompy protonowej, zaleca się staranną obserwację kliniczną (np. kontrolę wiremii) oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i stosowanie 100 mg ritonawiru. Nie należy przekraczać dawki omeprazolu 20 mg na dobę.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B_{12} (cyjanokobalaminy) ze względu na wywoływanie hipo- lub achlorhydrii. Przy długotrwałym leczeniu należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zasobami tej witaminy w organizmie i u osób z czynnikami ryzyka zaburzeń wchłaniania witaminy B_{12}

Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Należy brać pod uwagę podczas rozpoczynania lub kończenia stosowania produktu leczniczego Ipegen możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwowano interakcję klopidogrelu i omeprazolu (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej zależności jest niejasne. Ze względów ostrożności nie zaleca się jednocześnie stosować omeprazolu i klopidogrelu.

Niektóre dzieci z przewlekłymi chorobami mogą wymagać długotrwałego leczenia, chociaż nie jest ono zalecane.

Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja fruktozy, zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedobór sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez bakterie, takie jak *Salmonella* czy *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Podczas długotrwałego leczenia, zwłaszcza dłuższego niż rok, pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą lekarza.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ omeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Substancje czynne, których biodostępność zależy od pH żołądka
Hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego przez omeprazol może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie leków, których biodostępność zależy od pH żołądka.

Nelfinawir, atazanawir
Stężenie nelfinawiru i atazanawiru w osoczu zmniejsza się w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Ipegen.

Jednoczesne podawanie omeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zmniejsza średnią ekspozycję na nelfinawir o około 40% i średnią ekspozycję na główny czynny farmakologicznie metabolit M8 o około 75-90%. Interakcja może też obejmować zahamowanie CYP2C19.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg zdrowym ochotnikom spowodowało 75% zmniejszenie ekspozycji na atazanawir. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg/rytonawirem 100 mg zdrowym ochotnikom spowodowało 30% zmniejszenie ekspozycji na atazanawir w porównaniu z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg na dobę.

Digoksyna

U osób zdrowych jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o około 10%. Rzadko opisywano toksyczność digoksyny. Jednakże, należy zachować ostrożność, podając duże dawki omeprazolu pacjentom w podeszłym wieku. Należy starannie monitorować stężenie terapeutyczne digoksyny.

Klopidogrel
W próbie klinicznej ze skrzyżowaniem grup, klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg a następnie 75 mg na dobę) w monoterapii lub z omeprazolem (80 mg w tym samym czasie, co klopidogrel) podawano przez 5 dni. Ekspozycja na czynny metabolit klopidogrelu obniżyła się o 46% (dzień 1) i 42% (dzień 5), gdy klopidogrel i omeprazol były podawane jednocześnie. Podczas równoczesnego podawania klopidogrelu i omeprazolu nastąpiło zmniejszenie średniego zahamowania agregacji płytek o 47% (po 24 godzinach) i 30% (po 5 dniach). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu w różnych godzinach nie zapobiega interakcji, która może być spowodowana przez hamujące działanie omeprazolu na CYP2C19. W badaniach klinicznych i obserwacyjnych uzyskano niespójne dane na temat klinicznego znaczenia tych interakcji właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w zakresie istotnych zdarzeń ze strony układu krążenia.

Inne substancje czynne
Znacząco obniżone jest wchłanianie posakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itrakonazolu i dlatego może być zaburzona ich skuteczność. Należy unikać jednoczesnego stosowania posakonazolu i erlotynibu z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane z udziałem cytochromu CYP2C19
Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu, który go metabolizuje. Dlatego metabolizm innych substancji czynnych, również metabolizowanych przez CYP2C19, może być obniżony a ekspozycja układowa na te substancje zwiększona. Przykładami są leki takie, jak R-warfaryna oraz inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol
Omeprazol podawany w dawce 40 mg zdrowym ochotnikom w badaniu ze skrzyżowaniem grup, zwiększał C_{max} i AUC cylostazolu odpowiednio o 18% i 26% a jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Fenytoina
Zalecane jest kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu przez pierwsze dwa tygodnie od rozpoczęcia leczenia omeprazolem. Jeśli została skorygowana dawka fenytoiny, zaleca się kontrolowanie i późniejsze ponowne dostosowanie dawki po zakończeniu leczenia omeprazolem.

Mechanizm nie znany
Sakwinawir
Jednoczesne podawanie omeprazolu i sakwinawiru/rytonawiru powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru w osoczu do ok. 70% związane z dobrą tolerancją u pacjentów zakażonych HIV.

Takrolimus
Jednoczesne stosowanie omeprazolu i takrolimusu może zwiększać stężenie takrolimusu w surowicy krwi. z tego powodu należy starannie monitorować stężenie takrolimusu oraz czynność nerek (klirens kreatyniny) i w razie potrzeby dostosować jego dawkowanie.

Wpływ innych substancji czynnych na właściwości farmakokinetyczne omeprazolu

Inhibitory cytochromu CYP2C19 i (lub) CYP3A4
Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 i CYP3A4, substancje czynne, które hamują CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna i worykonazol) mogą powodować zwiększone stężenie omeprazolu w osoczu i zmniejszać metabolizm omeprazolu. Jednoczesne leczenie z worykonazolem powoduje ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Duże

dawki omeprazolu są dobrze tolerowane i w zasadzie nie jest wymagane dostosowanie dawki omeprazolu. Jakkolwiek, zaleca się rozważenie dostosowania dawki u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem czynności wątroby oraz w przypadku długotrwałej terapii.

Substancje czynne pobudzające cytochrom CYP2C19 i (lub) CYP3A4
Substancje czynne, o których wiadomo, że pobudzają cytochrom CYP3A4 lub CYP2C19 lub jeden i drugi (takie, jak ryfampicyna i ziele dziurawca), mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w osoczu poprzez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (ponad 1000 eksponowanych przypadków) wskazują na brak negatywnego wpływu omeprazolu na ciążę lub zdrowie płodu / noworodka.
Omeprazol może być stosowany w okresie ciąży.
Omeprazol przenika do mleka kobiecego, lecz nie ma wpływu na dziecko, gdy są stosowane dawki terapeutyczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Omeprazol wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8.). Jeśli one wystąpią, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem są biegunka, ból głowy ból brzucha, zaparcia, wzdęcie, nudności i wymioty. Występujące one u około 1% – 10% pacjentów.

Poniżej podano działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu omeprazolu do obrotu. W żadnym przypadku nie stwierdzono związku z dawką. Wymienione poniżej działania niepożądane zostały uszeregowane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób:
- Bardzo często (≥1/10)
- Często (≥1/100 do <1/10)
- Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
- Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
- Bardzo rzadko <1/10 000)
- Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Układ/narząd/ częstość	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Pancytopenia, agranulocytoza,
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Hiponatremia
Bardzo rzadko:	Hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Bezsenność
Rzadko:	Pobudzenie, splątanie, depresja

Bardzo rzadko:	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Bóle głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, senność
Rzadko:	Zaburzenie 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/wymioty, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych
Rzadko:	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
Bardzo rzadko:	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej 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 i Johnsona, toksyczna rozpływna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	Bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko:	Osłabienie mięśniowe
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:	Wzmożona potliwość

Dzieci
Bezpieczeństwo stosowania omeprazolu oceniano łącznie u 310 dzieci w wieku od 0 do 16 lat z chorobą związaną z wydzielaniem kwasu żołądkowego. Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania pochodzących od 46 dzieci otrzymujących leczenie podtrzymujące omeprazolem z powodu ciężkiego nadżerkowego zapalenia przełyku w trakcie badania klinicznego, w okresie do 749 dni. Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych były na ogół takie same, jak u osób dorosłych w leczeniu krótko- i długotrwałym. Nie ma długoterminowych danych dotyczących wpływu leczenia omeprazolem na dojrzewanie i rozwój dziecka.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze są opisywane przypadki stosowania leku w dawkach do 560 mg, a pojedyncze doniesienia nawet

o zastosowaniu jednorazowym dawki doustnej do 2 400 mg omeprazolu (120 razy większa od zalecanej dawki klinicznej). Zaobserwowane objawy przedawkowania omeprazolu to: nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka i bóle głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję, splątanie.

Wszystkie objawy opisywane po przedawkowaniu omeprazolu były przemijające i nie obserwowano po ich ustąpieniu poważnych skutków klinicznych.
Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku. Leczenie, w razie konieczności, było objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC01

Mechanizm działania

Omeprazol jest racemiczną mieszaniną dwóch czynnych enancjomerów. Zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez bardzo swoisty mechanizm działania. Jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działa szybko i zapewnia odwracalne zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy dawkowaniu raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą i jest gromadzony oraz przekształcany w postać aktywną w kwaśnym środowisku kanalików wewnątrzkomórkowych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje K^+/H^+ ATP-azę czyli pompę protonową. Ten wpływ na końcowy etap procesu powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia skuteczne hamowanie zarówno podstawowego, jak i indukowanego wydzielania żołądkowego, bez względu na rodzaj bodźca.

Rezultat działania farmakodynamicznego
Wszystkie farmakodynamiczne rezultaty działania leku można wytłumaczyć wpływem omeprazolu na wydzielanie żołądkowe.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego:
Omeprazol podawany doustnie raz na dobę zapewnia szybkie i skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przez całą dobę, przy czym maksymalne działanie występuje w ciągu 4 dni leczenia. Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg powoduje zmniejszenie średniej dobowej kwaśności soku żołądkowego o co najmniej 80% u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy. Średni spadek maksymalnego wydzielania kwasu solnego po stymulacji pentagastryną wynosi około 70% po 24 godzinach od podania omeprazolu.
Doustna podaż omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy powoduje utrzymanie pH soku żołądkowego na poziomie ≥ 3 średnio przez 17 godzin na dobę.
W wyniku zmniejszenia wydzielania kwasu solnego i zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego, omeprazol, zależnie od dawki, normalizuje / zmniejsza ekspozycję przełyku na wpływ kwaśnej treści żołądkowej u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Hamowanie wydzielania kwasu solnego jest związane z wielkością pola pod krzywą zależności stężenia omeprazolu w osoczu od czasu (AUC) i nie zależy od rzeczywistego, chwilowego stężenia leku w osoczu.

W czasie leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

Wpływ na Helicobacter pylori
W chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy często występuje zakażenie *Helicobacter pylori*. *H. pylori* jest główną przyczyną zapalenia błony śluzowej żołądka. Zakażenie *Helicobacter pylori* wraz z kwasem solnym są głównymi czynnikami wywołującym chorobę wrzodową. Uważa się również, że zakażenie *Helicobacter pylori* jest jednym z głównych czynników wywołujących

zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, które jest związane ze zwiększonym ryzykiem powstawania raka żołądka.

Wyleczenie zakażenia *Helicobacter pylori* za pomocą omeprazolu oraz leków przeciwbakteryjnych powoduje duży odsetek wygojenia i długotrwałą remisję choroby wrzodowej.

Testowano leczenie dwuskładnikowe i okazało się ono mniej skuteczne niż terapia trzema lekami. Jednak należy je rozważyć w przypadku gdy nadwrażliwość uniemożliwia zastosowanie terapii trzema lekami.

Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego
Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem zwiększa się częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Powstają one fizjologicznie w następstwie hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mają one łagodny charakter i prawdopodobnie ustępują samoistnie.

Można przypuszczać, że omeprazol, podobnie jak wszystkie inhibitory pompy protonowej zwiększa liczbę bakterii występujących zwykle w przewodzie pokarmowym wskutek zmniejszenia kwaśności w żołądku. Stosowanie produktu leczniczego Ipegen może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez bakterie takie, jak *Salmonella* czy *Campylobacter*.

Dzieci i młodzież
W badaniu bez grupy kontrolnej z udziałem dzieci (w wieku od 1 do 16 lat) z ciężkim refluksowym zapaleniem przełyku, omeprazol w dawkach od 0,7 do 1,4 mg/kg zmniejszał nasilenie zapalenia przełyku w 90% przypadków oraz znacznie zmniejszał objawy refluksu. W badaniu z pojedynczą ślepą próbą, dzieci w wieku 0–24 miesięcy z klinicznie rozpoznaną chorobą refluksową przełyku leczono dawkami 0,5, 1,0 lub 1,5 mg omeprazolu/ kg. Częstość występowania epizodów wymiotów/ zarzucania pokarmu zmniejszyła się o 50% po 8 tygodniach leczenia niezależnie od dawki.

Eradykacja *Helicobacter pylori* u dzieci
Badanie kliniczne z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą (badanie Heliot) miało na celu ocenę skuteczności omeprazolu skojarzonego z dwoma antybiotykami (amoksycylina i klarytromycyna) w leczeniu infekcji *Helicobacter pylori* u dzieci w wieku 4 lat i więcej z zapaleniem błony śluzowej żołądka: uzyskano wskaźnik eradykacji *Helicobacter pylori*: 74% (23/31 pacjentów) przy zastosowaniu skojarzenia omeprazol + amoksycylina + klarytromycyna w porównaniu do 9,4 % (3/32 pacjentów) przy zastosowaniu skojarzenia amoksycylina + klarytromycyna. Jednakże nie ma dowodów na kliniczne korzyści odnośnie objawów dyspeptycznych. To badanie nie dostarcza żadnych informacji na temat dzieci w wieku poniżej 4 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Omeprazol nie jest trwały w środowisku kwaśnym i dlatego jest podawany doustnie w postaci dojelitowych twardych kapsułek żelatynowych wypełnionych granulkami. Omeprazol szybko się wchłania, szczytowe stężenie w osoczu występuje w ciągu 1–2 godzin po podaniu. Wchłanianie ma miejsce w jelicie cienkim i trwa zwykle od 3 do 6 godzin. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa na biodostępność, która po podaniu pojedynczej dawki wynosi około 40%. Po podaniu dawek wielokrotnych raz na dobę, biodostępność omeprazolu zwiększa się do około 60%.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji omeprazolu w organizmie wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w około 97%.

Metabolizm
Omeprazol jest metabolizowany całkowicie przez układ cytochromu P450 (CYP). Znaczna część jego metabolizmu zależy od polimorficznie wyrażonego CYP2C19, odpowiedzialnego za tworzenie hydroksyomeprazolu, głównego metabolitu w osoczu. Pozostała część zależy od innego specyficznego

izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W związku z wysokim powinowactwem do omeprazolu CYP2C19, istnieje możliwość kompetytywnego hamowania i metabolicznych interakcji z innymi substratami CYP2C19. Jednak ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4, omeprazol nie ma hamuje metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto, omeprazol nie ma hamującego wpływu na główne enzymy układu CYP.

Około 3% populacji kaukaskiej i 15–20% populacji azjatyckiej nie ma funkcjonalnego enzymu CYP2C19:; są to tak zwane osoby słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę po 20 mg omeprazolu, średnia wartość AUC była od 5 do 10 razy większa u osób słabo metabolizujących niż u osób mających funkcjonalny enzym CYP2C19 (intensywnie metabolizujących). Średnie stężenia w osoczu były również większe o 3 do 5 razy. Ustalenia te nie mają wpływu na dawkowanie omeprazolu.

Wydalanie
Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza jest zwykle krótszy niż jedna godzina, zarówno po pojedynczym, jak i wielokrotnym podaniu raz na dobę. Omeprazol jest całkowicie usuwany z osocza pomiędzy podaniem kolejnych dawek, bez tendencji do kumulacji podczas podawania raz na dobę. Prawie 80% dawki omeprazolu jest wydalane z moczem w postaci metabolitów, pozostała część z kałem, głównie pochodząc z wydzielania żółci.

AUC omeprazolu wzrasta po wielokrotnym podaniu. Wzrost ten zależy od dawki i powoduje nieliniową zależność dawka-AUC po wielokrotnym podaniu. Ta zależność od czasu i dawki jest spowodowana zmniejszeniem efektu pierwszego przejścia i klirensu układowego, prawdopodobnie poprzez zahamowanie aktywności enzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon).

Nie stwierdzono, aby którykolwiek metabolit miał wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm omeprazolu jest nieprawidłowy, co powoduje zwiększenie AUC. Nie wykazano tendencji do gromadzenia omeprazolu podczas stosowania raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów ze zmniejszeniem czynności nerek właściwości farmakokinetyczne omeprazolu, w tym biodostępność układowa i szybkość wydalania, są niezmienione.

Osoby w wieku podeszłym
U osób w wieku podeszłym (75–79 lat) szybkość metabolizmu omeprazolu jest nieco zmniejszona.

Dzieci
Podczas podawania zalecanych dawek dzieciom w wieku od 1. roku uzyskano podobne stężenia omeprazolu w osoczu, jak u osób dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy klirens omeprazolu jest mały ze względu na małą zdolność do jego metabolizowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W długotrwałych badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol obserwowano hiperplazję komórek ECL żołądka i rozwój rakowiaka. Zmiany te są następstwem stałej hipergastrynemii wtórnej do zahamowania wydzielania kwasu solnego. Podobne działania były obserwowane po leczeniu antagonistami receptora H_2, innymi inhibitorami pompy protonowej i po częściowym wycięciu dna żołądka. Wynika z tego, że zmiany te nie są zależne od stosowania konkretnej substancji czynnej.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Sacharoza, ziarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana)
Hypromeloza
Sodu wodorotlenek

Otoczka izolująca
Hypromeloza

Otoczka dojelitowa
Metakrylowego kwasu i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30% (metakrylowego kwasu i etylu akrylanu kopolimer (1:1), sodu laurylosiarczan, polisorbat 80)
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek
Talk

Otoczka kapsułki

20 mg
Wieczko kapsułki
Tytanu dwutlenek (E 171), tartrazyna (E 102), błękit brylantowy FCF (E 133), czerwień Allura (E 129), żelatyna, sodu laurylosiarczan
Korpus kapsułki
Tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna, sodu laurylosiarczan

Tusz do nadruku
Szelak, amonowy wodorotlenek stężony, żelaza tlenek czarny (E 172), potasu wodorotlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25˚C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki z HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25˚C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Okrągła, biała butelka z HDPE z szeroką szyjką, z białą zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym.
Blister Aluminium/Poliamid/PVC
7,14, 15, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 112 200, 500 sztuk w butelkach i blistrach
2 x 50 (opakowanie szpitalne)
250 (wyłącznie do dyspozycji w szpitalu)

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

Jenson Pharmaceutical Services Ltd
Carradine House, 237 Regents Park Road, London N3 3LF
Wielka Brytania

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO