

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Heligen, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 40 mg omeprazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna 40 mg kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 67,5 mg sacharozy.

Jedna 40 mg kapsułka dojelitowa twarda zawiera 0,0102 mg żółcieni pomarańczowej (E 110) i 0,0249 mg czerwieni Allura (E129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe, twarde

Kapsułka 40 mg: kapsułka z ciemnoróżowym, nieprzezroczystym wieczkiem oraz korpusem, kapsułka żelatynowa o twardej otoczce wypełniona białymi do białawych peletkami. Kapsułka oznaczona czarnymi napisami „MYLAN” ponad „OM40” umieszczonymi wzdłuż osi na wieczku i korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Omeprazol jest wskazany u dorosłych i dzieci powyżej 1 roku życia i masie ciała powyżej 10 kg.

Heligen 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 stosowaniem 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 i młodzież

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 omeprazolu 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 omeprazol 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 omeprazol 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 omeprazol 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 omeprazolu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę omeprazolu 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 + amoksylicyna 1000 mg - każdy 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 + amoksylicyna 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 omeprazolu 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 omeprazolu raz na dobę.

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

Zalecana dawka to 20 mg omeprazolu 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 omeprazolu 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 omeprazolu 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 omeprazolu 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 omeprazolem 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 omeprazolu na dobę. Dawki większe niż 80 mg omeprazolu na dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania omeprazolu u dzieci w wieku 0-12 miesięcy i masie ciała poniżej 10 kilogramów nie została jeszcze ustalona

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

Zaleca się następujące dawkowanie:

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 i młodzież powyżej 4. lat

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami 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 konieczności modyfikowania dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie kapsułek omeprazolu 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 mieszać 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 wymienioną w punkcie 6.1.

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

4.5 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 omeprazolu może łagodzić objawy nowotworu a tym samym opóźnić 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 B₁₂ (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 B₁₂

Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Należy brać pod uwagę podczas rozpoczynania lub kończenia stosowania omeprazolu 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.

Hipomagnezemia

Obserwowano ciężkie hipomagnezemie u pacjentów leczonych IPP, takimi jak omeprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemu, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu, jednakże mogą mieć utajony początek, który może zostać przeoczony.

U najbardziej dotkniętych pacjentów, hipomagnezemia może ulec poprawie po zaprzestaniu stosowania IPP oraz leczeniu uzupełniającym magnezem.

U pacjentów, u których planowane jest przewlekłe stosowanie IPP lub jednoczesne stosowanie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi powodować hipomagnezemię (np. diuretykami) należy rozważyć pomiar poziomu magnezu w osoczu przed rozpoczęciem stosowania IPP oraz okresowo w trakcie leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie gdy stosowane są długotrwale (>1 rok) w wysokich dawkach, mogą umiarkowanie zwiększać ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w razie współistnienia innych uznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że IPP mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10 – 40%. Część tego wzrostu może być spowodowana innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z grupy ryzyka powinni być objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz otrzymywać odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

Podostry skórny toczeń rumieniowaty (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej związane jest w bardzo rzadkich przypadkach z SCLE (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*). W przypadku wystąpienia uszkodzeń, zwłaszcza w obrębie obszarów nasłonecznionych skóry i jeśli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien skontaktować się bezwzględnie z lekarzem, który powinien rozważyć przerwanie stosowania pantoprazolu. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE w trakcie stosowania z innymi inhibitorami pompy protonowej.

Zakłócenia wyników badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia CgA może wpływać na wynik badania w kierunku guzów neuroendokrynnych. W celu uniknięcia takiego zakłócenia należy tymczasowo przerwać leczenie omeprazolem na przynajmniej 5 dni przed pomiarem CgA (patrz punkt 5.1).

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

Każda kapsułka dojelitowa twarda 40 mg zawiera żółcień pomarańczową (E110) i czerwień Allura (E129). Substancje te mogą powodować reakcje nadwrażliwości.

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych 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.

Dzieci i młodzież:

Niektóre dzieci z chorobami przewlekłymi mogą wymagać długotrwałego leczenia, aczkolwiek nie jest to zalecane.

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 omeprazolem.

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

Wyniki badań na zdrowych ochotnikach wykazały interakcje farmakokinetyczne (PK) / farmakodynamiczne (PD) między klopidogrelem (w dawce początkowej 300 mg / w dawce podtrzymującej 75 mg) i omeprazolem (80 mg doustnie na dobę) powodując zmniejszoną ekspozycję na aktywny metabolit klopidogrelu średnio o 46%, i zmniejszenie hamowania maksymalnej (indukowanej ADP) agregacji płytek średnio o 16%. Niespójne dane dotyczące klinicznych implikacji PK / PD interakcji omeprazolu w zakresie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych odnotowano zarówno w badaniach obserwacyjnych jak i klinicznych. Jednoczesne stosowanie omeprazolu i klopidogrelu jest niezalecane jako środek ostrożności (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

Znacząco obniżone jest wchłanianie posakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itraconazolu 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.

Metotreksat

U niektórych pacjentów, podczas stosowania metotreksatu jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej, stwierdzano wzrost poziomu metotreksatu. Przy stosowaniu dużych dawek metotreksatu należy rozważyć czasowe wycofanie stosowania omeprazolu.

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

Ciąża

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.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka kobiecego, lecz nie ma wpływu na dziecko, gdy są stosowane dawki terapeutyczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Omeprazol nie ma lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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.

4.9 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 ($\geq 1/10$)
- 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 $< 1/10\ 000$)
- Nieznana (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
Nieznana:	Hipomagnezemia, ciężka hipomagnezemia może powodować hipokalcemię Hipomagnezemia, może być również związana z hipokalemia.
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:	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
Rzadko:	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
Nieznana:	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
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 rozplywna martwica naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Złamanie biodra, nadgarstka i kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	Bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko:	Oslabienie mięśniowe
Nieznana:	Podostry skórny toczeń rumieniowaty (patrz punkt 4.4)
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:	Wzmoczona potliwość

Dzieci i młodzież

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.

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 podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem:
Departament 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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 jednorazowej dawki doustnej do 2400 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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, w sposób zależny 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 leków obniżających pH soku żołądkowego może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie takie, jak *Salmonella* czy *Campylobacter*.

W trakcie terapii lekami zmniejszającymi wydzielanie soku żołądkowego, w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu, wzrasta poziom gastryny w surowicy. Wzrasta również poziom CgA z powodu zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego. Zwiększony poziom CgA może powodować zakłócenia wyników badań dla guzów neuroendokrynych. Doniesienia w literaturze wskazują, że leczenie inhibitorem pompy protonowej należy przerwać co najmniej 5 dni przed pomiarem CgA. Jeżeli poziom CgA i gastryny nie normalizuje się po 5 dniach pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia omeprazolem.

U niektórych pacjentów (zarówno dzieci jak i dorosłych) obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL żołądka, prawdopodobnie związane ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy w trakcie długotrwałego leczenia omeprazolem. Uważa się, że te ustalenia nie mają żadnego znaczenia klinicznego.

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 zmniejszył nasilenie zapalenia przełyku w 90% przypadków oraz znacznie zmniejszył 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

W wyniku badania klinicznego z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą (badanie Heliot) wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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 kapsulek 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 kompetywnego 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.

Okolo 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.

Wydalenie

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

Specjalne grupy pacjentów

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 H₂, 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

Powłoka kapsułki

Sacharoza, ziarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana)

Hypromeloza

Sodu wodorotlenek

Otoczka izolująca

Hypromeloza

Otoczka dojelitowa

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30% (kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), sodu laurylosiarczan, polisorbata 80)

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 6000

Polisorbat 80

Sodu wodorotlenek

Otoczka kapsułki

Wieczko kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171), żółcień pomarańczowa (E 110), błękit brylantowy FCF (E 133), czerwień Allura (E129), żelatyna, sodu laurylosiarczan

Korpus kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171), żółcień pomarańczowa (E 110), błękit brylantowy FCF (E 133), czerwień Allura (E 129), 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 w butelce
250 (wyłącznie do wydawania w szpitalu, tylko w butelkach)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.

117 allée des Parcs

69 800 Saint Priest

Francja

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

18531

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

25/07/2011

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

12/2015