

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relumo, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 20 mg omeprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera około 12 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda (kapsułka dojelitowa).

Kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar „4” (około 14,3 mm ± 0,3 mm) z niebieskim wieczkiem i białym korpusie, zawierająca białe do białawych lub kremowe, kuliste peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kapsułki produktu leczniczego Relumo są wskazane w leczeniu objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (np. zgaga, zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u osób dorosłych

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

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

U większości pacjentów zgaga ustępuje całkowicie w ciągu 7 dni. Po uzyskaniu całkowitego ustąpienia dolegliwości leczenie należy zakończyć.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni poradzić się lekarza przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Relumo (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie kapsułek omeprazolu rano, przez połknięcie ich w całości, popijając połową szklanki wody. Kapsułek nie wolno żuć ani kruszyć.

Pacjenci z zaburzeniami połykania

Pacjenci mogą otworzyć kapsułkę i połknąć jej zawartość, popijając połową szklanki wody lub po wymieszaniu zawartości w lekko kwaśnym płynie, np. soku owocowym lub jabłkowym, lub w wodzie niegazowanej. Pacjentów należy poinformować, że zawieszinę należy przyjąć natychmiast (lub w ciągu 30 minut) i zawsze wymieszać tuż przed wypiciem i popić połową szklanki wody.

Alternatywnie, pacjenci mogą ssać kapsułkę i połykać peletki, popijając połową szklanki wody. Peletek powlekanych dojelitowych nie wolno żuć.

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*, PPIs), nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku występowania jakichkolwiek niepokojących objawów (np. istotnego niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, utrudnienia połykania, wymiotów krwistych lub smolistego stolca), a także w przypadku podejrzenia lub obecności owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych, ponieważ leczenie omeprazolem może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru oraz inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5). W przypadku, gdy skojarzenie atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej jest uznane za nieuniknione zaleca się dokładną kontrolę kliniczną (np. ocena miana wirusa) w skojarzeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z dawką rytonawiru 100 mg; nie należy stosować dawki omeprazolu większej niż 20 mg.

Omeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Obserwowano interakcję pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało określone w sposób pewny. Ze względów ostrożności, nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz kłopidogrelu.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, zespół DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane bardzo rzadko i rzadko, odpowiednio w związku z leczeniem omeprazolem.

Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (ang. *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*, 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 omeprazolu. 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

Zwiększenie stężenia chromograniny A (ang. *Chromogranin A*, CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie omeprazolem na co najmniej pięć dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* oraz u pacjentów hospitalizowanych również *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z długotrwale występującymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagą powinni zgłaszać się do lekarza w regularnych odstępach czasu. Szczególnie pacjenci w wieku powyżej 55 lat, którzy na co dzień przyjmują jakiegokolwiek leki na niestrawność lub zgagę dostępne bez recepty, powinni poinformować o tym farmaceutę lub lekarza.

Pacjentów należy pouczyć, aby skonsultowali się z lekarzem, jeżeli:

- przebyli wcześniej chorobę wrzodową żołądka lub operację przewodu pokarmowego
- są w trakcie ciągłego leczenia objawowego niestrawności lub zgagi przez 4 lub więcej tygodni
- mają żółtaczkę lub ciężką chorobę wątroby
- są w wieku powyżej 55 lat i mają nowe lub zmienione w ostatnim czasie objawy.

Pacjenci nie powinni przyjmować omeprazolu zapobiegawczo.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów przyjmujących omeprazol zaobserwowano ostre zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek (ang. *Tubulointerstitial Nephritis*, TIN), mogące wystąpić w dowolnym momencie w trakcie terapii omeprazolem (patrz punkt 4.8). Ostre zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek może prowadzić do niewydolności nerek.

Jeśli u pacjenta podejrzewa się TIN, należy przerwać stosowanie omeprazolu i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Sacharoza

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

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

Nelfinawir, atazanawir

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

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) powoduje zmniejszenie średniej ekspozycji na nelfinawir 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 punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg jeden raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 300 mg i rytonawiru w dawce 100 mg 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 (w dawce 20 mg jeden raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 400 mg i rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu ze stosowaniem atazanawiru 300 mg i rytonawiru 100 mg jeden raz na dobę.

Digoksyna

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

Klopidogrel

Wyniki badań u osób zdrowych wykazały farmakokinetyczną (ang. *Pharmacokinetic*, PK) i farmakodynamiczną (ang. *Pharmacodynamic*, PD) interakcję pomiędzy klopidogrelem (300 mg dawka nasycająca i 75 mg dawka dobową podtrzymująca) i omeprazolem (80 mg na dobę doustnie), powodującą zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu klopidogrelu średnio o 46% i zmniejszenie maksymalnego hamowania (indukowanego przez ADP) agregacji płytek krwi średnio o 16%.

Z badań obserwacyjnych oraz badań klinicznych otrzymano niespójne dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD w zakresie ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych. W celu zachowania ostrożności, należy odradzać jednoczesne stosowanie omeprazolu i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Inne substancje czynne

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itraconazolu jest istotnie zmniejszone i z tego względu ich skuteczność kliniczna może być zmniejszona. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i erlotynibu z omeprazolem.

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego omeprazol. Z tego względu metabolizm stosowanych jednocześnie substancji czynnych, również metabolizowanych przez CYP2C19 może być zmniejszony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te leki może być zwiększona.

Do substancji takich należą, między innymi: R-warfaryna oraz inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

Cylostazol

Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w dawkach 40 mg w badaniu z dawkowaniem w

schemacie skrzyżowanym (cross-over) 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 oraz, w przypadku dostosowywania dawki fenytoiny, należy kontrolować stężenie leku i znowu dostosować jego dawkę na zakończenie leczenia omeprazolem.

Nieznany mechanizm

Sakwinawir

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

Metotreksat

W przypadku podawania razem z inhibitorami pompy protonowej, u niektórych pacjentów stwierdzono zwiększenie stężenia metotreksatu. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne tymczasowe przerwanie podawania omeprazolu.

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.

Wpływ 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 długotrwałe leczenie.

Induktory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) nie wskazują na niekorzystny wpływ omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu i noworodka. Omeprazol może być stosowany podczas ciąży.

Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka matki ale wpływ leku stosowanego w leczniczych dawkach na dziecko jest mało prawdopodobny.

Płodność

Badania na zwierzętach z podawaną doustnie mieszaniną racemiczną omeprazolu, nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ omeprazolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn jest mało prawdopodobny. Możliwe jest wystąpienie niepożądanych reakcji na lek, takich jak odczucie zawrotu głowy oraz zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W związku z leczeniem omeprazolem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (TEN), reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) oraz ostrej uogólnionej osutki kropkowej (AGEP) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały odnotowane lub podejrzewano ich wystąpienie w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki. Wymienione niżej działania niepożądane podzielono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC).

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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Reakcje z nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna, wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Hiponatremia
Częstość nieznana:	Hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia, która może prowadzić do hipokalcemii Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Bezsenność
Rzadko:	Pobudzenie, splątanie, depresja
Bardzo rzadko:	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy

<i>Niezbyt często:</i>	Zawrót głowy, parestezje, senność
<i>Rzadko:</i>	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
<i>Rzadko:</i>	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Rzadko:</i>	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często:</i>	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności i (lub) wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
<i>Rzadko:</i>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
<i>Częstość nieznana:</i>	Mikroskopowe zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez niej
<i>Bardzo rzadko:</i>	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
<i>Rzadko:</i>	Wypadanie włosów (łysienie), nadwrażliwość na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)
<i>Bardzo rzadko:</i>	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (TEN)
<i>Częstość nieznana:</i>	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Rzadko:</i>	Bóle stawów, bóle mięśni
<i>Bardzo rzadko:</i>	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe nerek (mogące postępować do niewydolności nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Niezbyt często:</i>	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
<i>Rzadko:</i>	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, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat skutków przedawkowania omeprazolu u ludzi.

W literaturze opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia dotyczyły przypadków zastosowania pojedynczej dawki doustnej do 2400 mg omeprazolu (dawki 120-krotnie większej niż zalecana dawka kliniczna). Zgłaszane objawy przedawkowania omeprazolu to: nudności, wymioty, zawroty głowy, ból brzucha, biegunka i ból głowy. Opisano pojedyncze przypadki apatii, depresji i splątania.

Opisywane objawy były przemijające i nie odnotowano poważnych skutków. Szybkość eliminacji była niezmienna (kinetyka pierwszego rzędu) przy zwiększaniu dawek. Leczenie, jeśli jest konieczne, jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach zależnych od wydzielania kwasu solnego, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC01

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 jeden 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 enzymu pompy protonowej – H⁺K⁺-ATPazy. Wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

Działania farmakodynamiczne

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, przy czym maksymalne działanie jest osiągane po 4 dniach podawania leku. Po tym czasie stosowania omeprazolu w dawce 20 mg 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 omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy powoduje utrzymanie wartości pH w żołądku na poziomie ≥ 3 średnio przez 17 godzin w ciągu doby.

W następstwie zmniejszonego wydzielania kwasu solnego i zmniejszonej kwaśności soku żołądkowego omeprazol, w sposób zależny od dawki, zmniejsza lub normalizuje ekspozycję przełyku na wpływ kwaśnej treści żołądkowej u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest związany z wielkością pola powierzchni 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 torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mają one charakter łagodny 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 produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego może prowadzić do nieco większego ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* oraz *Campylobacter* oraz u pacjentów hospitalizowanych również *Clostridium difficile*.

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.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszone wydzielanie kwasu solnego. Również stężenie CgA zwiększa się z powodu zmniejszonej kwaśności wewnątrz żołądkowej. Zwiększone stężenie CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

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 wypełnionych powlekаныmi peletkami. Wchłanianie omeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 do 2 godzinach od podania. Omeprazol jest wchłaniany w jelicie cienkim zwykle w okresie 3 do 6 godzin. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wywiera żadnego wpływu na biodostępność omeprazolu. Ogólnoustrojowa dostępność (biodostępność) omeprazolu po jednorazowym podaniu doustnym wynosi około 40%. Powtarzane podawanie pojedynczej dawki dobowej 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 wysokiego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami będącymi substratami dla CYP2C19. Jednak ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4, omeprazol nie wykazuje możliwości hamowania metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto omeprazol nie wykazuje wpływu hamującego na główne izoenzymy cytochromu P (CYP).

W przybliżeniu u 3% osób populacji kaukaskiej oraz u 15-20% osób 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 powierzchni 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 fazie eliminacji w osoczu wynosi zwykle mniej niż jedna godzina, zarówno po podaniu pojedynczej dawki jak i po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy kolejnymi dawkami bez tendencji do kumulacji podczas podawania jeden raz na dobę. Prawie 80% podanej doustnie dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem. Pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

Liniowość/nieliniowość

Pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się podczas podawania dawek wielokrotnych. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniową zależnością dawka-AUC po podawaniu wielokrotnym. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanych hamowaniem enzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon).

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

Szybkość metabolizmu omeprazolu nieznacznie się zmniejszyła u osób w podeszłym wieku (w wieku 75-79 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, które były prowadzone przez całe życie badanych zwierząt, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu w żołądku. Podobne obserwacje poczyniono 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

Zawartość kapsułki:

Sacharoza, ziarenka (składające się ze skrobi kukurydzianej i sacharozy)
Magnezu wodorotlenek (zawierający skrobię kukurydzianą)
Disodu fosforan
Hypromeloza 2910
Sodu laurylosiarczan
Mannitol
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Polisorbat 80
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30% (sucha masa)

Skład kapsułki żelatynowej, twardej:

Wieczko:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

Żelatyna

Korpus:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Relumo, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde pakowany jest w

- blistery składające się z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium: 7 i 14 kapsułek, w tekturowym pudełku.
- białą butelkę z HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką zawierającą środek pochłaniający wilgoć w postaci żelu krzemionkowego: 7 i 14 kapsułek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27874

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2023-06-12

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-09-15