

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lappoxo, 10 mg/15 mL, roztwór doustny

Lappoxo, 20 mg/15 mL, roztwór doustny

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dla mocy 10 mg/15 mL: po zmieszaniu, każde 15 mL roztworu doustnego zawiera 10 mg omeprazolu.

Dla mocy 20 mg/15 mL: po zmieszaniu, każde 15 mL roztworu doustnego zawiera 20 mg omeprazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Dla mocy 10 mg/15 mL: po zmieszaniu, każdy mL roztworu doustnego zawiera 0,593 mg glikolu propylenowego (E 1520) i 9,14 mg (0,4 mmol) sodu.

Dla mocy 20 mg/15 mL: po zmieszaniu, każdy mL roztworu doustnego zawiera 0,447 mg glikolu propylenowego (E 1520) i 9,14 mg (0,4 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrzy punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

10 mg/15 mL: lepki roztwór barwy od białawej do bladożółtej, o zapachu mentolu.

20 mg/15 mL: lepki roztwór barwy od białawej do bladożółtej, o zapachu mentolu i cytryny.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Omeprazol jest wskazany w przypadku:

Dorośli

- Leczenie owrzodzenia dwunastnicy
- Zapobieganie nawrotom owrzodzenia dwunastnicy
- Leczenie owrzodzenia żołądka
- Zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka
- W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami, eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w chorobie wrzodowej
- Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)
- Zapobieganie powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka ich wystąpienia
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku
- Długotrwałe leczenie podtrzymujące u pacjentów po wygojeniu refluksowego zapalenia

- przełyku
- Leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku

#### Dzieci i młodzież

##### Dzieci powyżej 1 miesiąca życia

- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku
- Leczenie objawowe zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku

##### Dzieci w wieku powyżej 4 lat i młodzież

- W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu owrzodzeń dwunastnicy wywołanych przez *H. pylori*.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### Dorośli

##### *Leczenie owrzodzenia dwunastnicy*

Zalecana dawka u pacjentów z czynną chorobą wrzodową dwunastnicy wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie następuje w ciągu dwóch tygodni. U pacjentów, u których nie doszło do pełnego zagojenia po początkowym okresie leczenia, wygojenie następuje zazwyczaj w ciągu kolejnych dwóch tygodni leczenia. U pacjentów z owrzodzeniem dwunastnicy opornym na leczenie, zaleca się stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie uzyskuje się zwykle w ciągu czterech tygodni.

##### *Zapobieganie nawrotom owrzodzenia dwunastnicy*

W zapobieganiu nawrotom owrzodzenia dwunastnicy u pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność *H. pylori* lub gdy eradykacja *H. pylori* nie jest możliwa, zalecana dawka wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę. U niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka dobowo 10 mg. W razie niepowodzenia terapii, dawkę można zwiększyć do 40 mg.

##### *Leczenie owrzodzenia żołądka*

Zalecana dawka wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których nie doszło do pełnego zagojenia po początkowym okresie leczenia, wygojenie następuje zazwyczaj w ciągu kolejnych czterech tygodni leczenia. U pacjentów z owrzodzeniem żołądka opornym na leczenie, zaleca się stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie uzyskuje się zwykle w ciągu ośmiu tygodni.

##### *Zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka*

W zapobieganiu nawrotom u pacjentów ze słabo reagującym na leczenie wrzodem żołądka zalecana dawka wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 40 mg omeprazolu raz na dobę.

##### *Eradykacja zakażenia *H. pylori* w chorobie wrzodowej*

W celu eradykacji zakażenia *H. pylori* przy wyborze antybiotyków należy uwzględnić indywidualną tolerancję pacjenta na leki oraz należy kierować się krajowymi, regionalnymi i lokalnymi wzorcami lekooporności oraz wytycznymi dotyczącymi leczenia.

- Omeprazol 20 mg + klarytromycyna 500 mg + amoksycylina 1000 mg, wszystkie produkty lecznicze przyjmowane dwa razy na dobę przez jeden tydzień lub
- Omeprazol 20 mg + klarytromycyna 250 mg (alternatywnie 500 mg) + metronidazol 400 mg (lub 500 mg lub tynidazol 500 mg), wszystkie produkty lecznicze przyjmowane dwa razy na dobę przez jeden tydzień lub

- Omeprazol 40 mg raz na dobę, łącznie z amoksylicyną 500 mg i metronidazolem 400 mg (lub 500 mg lub tynidazolem 500 mg) - stosowanymi trzy razy na dobę przez jeden tydzień.

W każdym z powyższych schematów, jeśli po zakończeniu leczenia u pacjenta utrzymuje się dodatni wynik testu na obecność *H. pylori*, leczenie można powtórzyć.

#### *Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ*

W leczeniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ, zalecana dawka wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których nie doszło do pełnego zagojenia po początkowym okresie leczenia, wygojenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych czterech tygodni leczenia.

#### *Zapobieganie powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka ich wystąpienia*

W zapobieganiu powstawaniu owrzodzeń żołądka lub dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka (wiek powyżej 60 lat, owrzodzenia żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie) zalecana dawka wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę.

#### *Leczenie refluksowego zapalenia przełyku*

Zalecana dawka wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których nie doszło do pełnego zagojenia po początkowym okresie leczenia, wygojenie następuje zazwyczaj w ciągu kolejnych czterech tygodni leczenia. U pacjentów z ciężkim zapaleniem przełyku zaleca się stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu ośmiu tygodni.

#### *Długotrwałe leczenie podtrzymujące u pacjentów po wygojeniu refluksowego zapalenia przełyku*

W długotrwałym leczeniu podtrzymującym u pacjentów po wygojeniu refluksowego zapalenia przełyku zalecana dawka wynosi 10 mg omeprazolu raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 20-40 mg omeprazolu raz na dobę.

#### *Leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku*

Zalecana dawka wynosi 20 mg omeprazolu na dobę. Pacjenci mogą reagować odpowiednio na dawkę wynoszącą 10 mg raz na dobę, dlatego należy rozważyć indywidualne dostosowanie dawki. Jeśli po 4 tygodniach leczenia omeprazolem w dawce 20 mg na dobę nie uzyskano kontroli objawów, zaleca się przeprowadzenie dalszych badań diagnostycznych.

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Dzieci powyżej 1 miesiąca życia*

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

Objawowe leczenie zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

Wiek	Masa ciała	Dawkowanie
Od 1 miesiąca do 1 roku życia	-	1 mg/kg masy ciała raz na dobę.
≥ 1. roku życia	10-20 kg	10 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę.
≥ 2. roku życia	> 20 kg	20 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę.

Dla dzieci w wieku od 1 miesiąca do 1 roku życia odpowiedni jest produkt leczniczy Lappoxo o mocy

10 mg/15 mL.

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Lappoxo o mocy 10 mg/15 mL u dzieci poniżej 1. roku życia i o masie ciała  $\leq 10$  kg są następujące:

Masa ciała w kg	Zalecana dawka omeprazolu	Objętość w mL przygotowanego roztworu doustnego 10 mg/15 mL produktu leczniczego Lappoxo
3 kg	3 mg	4,5 mL
4 kg	4 mg	6 mL
5 kg	5 mg	7,5 mL
6 kg	6 mg	9 mL
7 kg	7 mg	10,5 mL
8 kg	8 mg	12 mL
9 kg	9 mg	13,5 mL
10 kg	10 mg	15 mL

*Refluksowe zapalenie przełyku:* czas leczenia wynosi 4-8 tygodni.

*Objawowe leczenie zgagi i cofania się kwaśnej treści żołądkowej do przełyku w chorobie refluksowej przełyku:* czas leczenia wynosi 2-4 tygodnie. Jeśli nie uzyskano kontroli objawów po 2-4 tygodniach, pacjent powinien zostać poddany dalszym badaniom diagnostycznym.

#### Dzieci w wieku powyżej 4 lat i młodzież

*Leczenie owrzodzenia dwunastnicy wywołanego przez zakażenie H. pylori*

Przy wyborze odpowiedniego leczenia skojarzonego, należy kierować się oficjalnymi krajowymi, regionalnymi i lokalnymi wytycznymi dotyczącymi lekooporności bakterii, czasem trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale czasami do 14 dni) oraz odpowiednim zastosowaniem leków przeciwbakteryjnych.

Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza-specjalistę.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

Masa ciała	Dawkowanie
15-30 kg	Leczenie skojarzone dwoma antybiotykami: omeprazol 10 mg, amoksycylina 25 mg/kg masy ciała i klarytromycyna 7,5 mg/kg masy ciała, wszystkie produkty lecznicze podawane razem dwa razy na dobę przez jeden tydzień.
31-40 kg	Leczenie skojarzone dwoma antybiotykami: omeprazol 20 mg, amoksycylina 750 mg i klarytromycyna 7,5 mg/kg masy ciała, wszystkie produkty lecznicze podawane razem dwa razy na dobę przez jeden tydzień.
>40 kg	Leczenie skojarzone dwoma antybiotykami: omeprazol 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg, wszystkie produkty lecznicze podawane razem dwa razy na dobę przez jeden tydzień.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki 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 dobową wynosząca 10-20 mg (patrz punkt 5.2).

### *Osoby w podeszłym wieku*

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

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Lappoxo należy przyjmować na czczo, co najmniej 30 minut przed posiłkiem.

Zaleca się, aby lek przyjmować rano.

Produkt leczniczy o mocy 10 mg/15 mL jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 1. miesiąca do 1. roku życia oraz do podawania dawki wynoszącej 10 mg. Do podawania dawek 20 mg lub 40 mg odpowiedni jest produkt leczniczy o mocy 20 mg/15 mL.

Do opakowania produktu leczniczego o mocy 10 mg/15 mL dołączona jest pipeta dozująca (15 mL) z podziałką, aby ułatwić prawidłowe dawkowanie u dzieci w wieku od 1. miesiąca do 1. roku życia.

Produkt leczniczy Lappoxo to system dwukomorowy, zawierający roztwór zarówno w zakrętce, jak i w butelce. Przed podaniem doustnym oba roztwory należy zmieszać. Informacje dotyczące przygotowania roztworu doustnego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po otwarciu butelki roztwór doustny jest gotowy do użycia. Nie jest wymagane dodatkowe rozcieńczenie produktu.

Instrukcje dotyczące podawania produktu przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG) lub przezskórną gastrostomię endoskopową (ang. *percutaneous endoscopic gastrostomy*, PEG), patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów alarmujących (np. znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty lub smołowate stolce) oraz w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność nowotworu złośliwego, ponieważ leczenie może złagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie nowotworu.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). Jeśli skojarzenie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej zostanie uznane za nieuniknione, zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (np. ocenę miana wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg ze 100 mg rytonawiru. Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg omeprazolu.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie produkty lecznicze hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B<sub>12</sub> w organizmie lub z czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> podczas długotrwałego leczenia.

Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwuje się interakcję pomiędzy klopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niejasne. Jako środek ostrożności należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu i klopidogrelu.

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (IPP), takimi jak omeprazol, przez co najmniej trzy miesiące (a w większości przypadków przez rok), zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wystąpić ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak: zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca. Objawy te mogą jednak rozwijać się niepostrzeżenie i zostać przeoczone. U większości pacjentów, u których wystąpiła hipomagnezemia, nastąpiła poprawa po uzupełnieniu magnezu i odstawieniu IPP.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy przyjmują IPP z digoksyną lub lekami, które mogą powodować hipomagnezemia (np. diuretyki), pracownicy opieki zdrowotnej powinni rozważyć wykonanie pomiaru stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia IPP i powtarzać go okresowo w trakcie leczenia.

W związku z leczeniem omeprazolem bardzo rzadko i rzadko zgłaszano przypadki ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa- Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczną rozplywną martwicę naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), reakcję polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), które mogą, odpowiednio, zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (> 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych, rozpoznanych czynników ryzyka. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. W niektórych przypadkach, to zwiększenie może być spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni zostać objęci opieką zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi i otrzymywać odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE)  
Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z bardzo rzadkimi przypadkami SCLE. Jeśli wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, i jeśli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, a lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia omeprazolem. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE po zastosowaniu innych inhibitorów pompy protonowej.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów przyjmujących omeprazol obserwowano ostre cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek (ang. *tubulointerstitial nephritis*, TIN), które może wystąpić w dowolnym momencie leczenia omeprazolem (patrz punkt 4.8). Ostre cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek może prowadzić do niewydolności nerek.

W razie podejrzenia TIN, należy przerwać stosowanie omeprazolu i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, leczenie omeprazolem należy przerwać na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeśli 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.

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

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do nieznacznie zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń przewodu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* oraz, u pacjentów hospitalizowanych, prawdopodobnie również *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

Podobnie jak w przypadku wszystkich długotrwałych terapii, zwłaszcza gdy okres leczenia jest dłuższy niż 1 rok, pacjenci powinni być objęci regularnym nadzorem.

Produkt leczniczy Lappoxo, roztwór doustny o mocy 10 mg/15 mL zawiera 0,593 mg glikolu propylenowego w 1 mL, a produkt leczniczy Lappoxo, roztwór doustny o mocy 20 mg/15 mL zawiera 0,447 mg glikolu propylenowego w 1 mL.

Oba roztwory doustne produktu leczniczego Lappoxo o mocy 10 mg/15 mL, jak i 20 mg/15 mL zawierają 9,14 mg (0,4 mmol) sodu w mL lub 137 mg (5,96 mmol) sodu na dawkę 15 mL, co odpowiada (dla dawki 15 mL) 6,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Wpływ omeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych substancji czynnych

###### Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie jest zależne od pH w żołądku.

###### *Nelfinawir, atazanawir*

Stężenie nelfinawiru i atazanawiru w osoczu zmniejsza się w przypadku jednoczesnego stosowania z omeprazolem.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) zmniejszało średnią ekspozycję na nelfinawir o około 40%, a średnia ekspozycja na aktywny farmakologicznie metabolit M8 była zmniejszona o około 75-90%. Interakcja może również obejmować hamowanie izoenzymu CYP2C19.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania omeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) i atazanawiru w dawce 300 mg/rytonawiru w dawce 100 mg zdrowym ochotnikom prowadziło do zmniejszenia ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg/rytonawirem 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30%, w porównaniu ze skojarzeniem atazanawir w dawce 300 mg/rytonawir w dawce 100 mg raz na dobę.

###### *Digoksyna*

Jednoczesne leczenie omeprazolem (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyną u zdrowych osób zwiększało biodostępność digoksyny o 10%. Rzadko zgłaszano toksyczność digoksyny. Należy jednak zachować ostrożność w przypadku podawania omeprazolu w dużych dawkach pacjentom w podeszłym wieku. Należy zatem uważniej kontrolować terapeutyczne działanie digoksyny.

###### *Klopidogrel*

Wyniki badań przeprowadzonych na zdrowych osobach wykazały interakcję farmakokinetyczną (PK)/farmakodynamiczną (PD) pomiędzy klopidogrelem (w dawce nasycającej wynoszącej 300 mg/w dawce podtrzymującej wynoszącej 75 mg na dobę) a omeprazolem (80 mg doustnie raz na dobę), prowadzącą do zmniejszonej ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu średnio o 46% i zmniejszonego maksymalnego zahamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi średnio o 16%.

Dane na temat znaczenia klinicznego interakcji farmakokinetycznej/farmakodynamicznej (PK/PD) omeprazolu w zakresie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, pochodzące zarówno z badań obserwacyjnych, jak i klinicznych, są niespójne. Jako środek ostrożności, należy unikać jednoczesnego stosowania omeprazolu i kłopidogrelu (patrz punkt 4.4).

#### *Inne substancje czynne*

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itraconazolu jest znacznie zmniejszone, a zatem ich skuteczność kliniczna może być osłabiona. W przypadku pozakonazolu i erlotynibu należy unikać ich jednoczesnego stosowania z omeprazolem.

#### Substancje czynne metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP2C19, głównego izoenzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm. W związku z tym, metabolizm jednocześnie stosowanych substancji czynnych, również metabolizowanych przez izoenzym CYP2C19, może być zmniejszony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te substancje - zwiększona. Przykładami takich leków są: R-warfaryna oraz inni antagoniści witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

#### *Cylostazol*

Omeprazol, podawany w dawkach 40 mg zdrowym osobom w badaniu z dawkowaniem w schemacie skrzyżowanym, zwiększał  $C_{max}$  i AUC cylostazolu odpowiednio o 18% i 26%, a jednego z jego aktywnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

#### *Fenytoina*

Przez pierwsze dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia omeprazolem zaleca się kontrolę stężenia fenytoiny w osoczu, a w przypadku dostosowania dawki fenytoiny, należy przeprowadzić kontrolę jej stężenia i ponownie dostosować dawkę po zakończeniu leczenia omeprazolem.

#### Nieznane mechanizmy działania

#### *Sakwinawir*

Jednoczesne podawanie omeprazolu z sakwinawirem/rytonawirem prowadziło do zwiększenia stężenia sakwinawiru w osoczu do około 70% dla sakwinawiru, czemu towarzyszyła dobra tolerancja u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV.

#### *Takrolimus*

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie omeprazolu zwiększa stężenie takrolimusu w surowicy. Należy zintensyfikować kontrolę stężeń takrolimusu oraz czynności nerek (klirens kreatyniny) i, w razie konieczności, dostosować dawkę takrolimusu.

#### *Metotreksat*

W przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorami pompy protonowej u niektórych pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia metotreksatu. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego odstawienia omeprazolu.

#### Wpływ innych substancji czynnych na właściwości farmakokinetyczne omeprazolu

#### Inhibitory izoenzymów CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 i CYP3A4, substancje czynne, o których wiadomo, że hamują CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna i worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zmniejszenie tempa metabolizmu omeprazolu. Jednoczesne leczenie worykonazolem powodowało ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na omeprazol. Ponieważ duże dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, dostosowanie dawki omeprazolu nie jest na ogół wymagane. Należy jednak rozważyć taką korekcję u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz jeśli wskazane jest leczenie długotrwałe.

#### Induktory izoenzymów CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Substancje czynne, o których wiadomo, że indukują CYP2C19 lub CYP3A4 lub oba (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie tempa metabolizmu omeprazolu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (ponad 1000 przypadków ekspozycji) wskazują na brak szkodliwego wpływu omeprazolu na ciążę lub zdrowie płodu/norodka. Omeprazol może być stosowany podczas ciąży.

##### Karmienie piersią

Omeprazol przenika do mleka ludzkiego, ale jest mało prawdopodobne, aby wywierał wpływ na dziecko, gdy stosuje się go w dawkach terapeutycznych.

##### Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej omeprazolu, podawanej drogą doustną, nie wskazują na wpływ na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby omeprazol wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W razie ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane (1-10% pacjentów) to: ból głowy, ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia z oddawaniem gazów oraz nudności i (lub) wymioty.

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

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zostały zidentyfikowane lub podejrzewano ich wystąpienie w programie badań klinicznych z omeprazolem i po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z tych działań niepożądanych nie było zależne od dawki. Wymienione poniżej działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC). Kategorie częstości występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Układ/narząd/ częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Rzadko:	Leukopenia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Agranulocytoza, pancytopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	

Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Rzadko:	Hiponatremia
Nieznana:	Hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii. Hipomagnezemia może mieć również związek z hipokaliemią.
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Niezbyt często:	Bezsenność
Rzadko:	Pobudzenie, splątanie, depresja
Bardzo rzadko:	Agresja, omamy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, senność
Rzadko:	Zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia oka</b>	
Rzadko:	Niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko:	Skurcz oskrzeli
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	Bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia z oddawaniem gazów, nudności i (lub) wymioty Polipy dna żołądka (łagodne)
Rzadko:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze (kandydoza) przewodu pokarmowego
Nieznana:	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Rzadko:	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
Bardzo rzadko:	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyt często:	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
Rzadko:	Łysienie, nadwrażliwość na światło, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka
Nieznana:	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często:	Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa
Rzadko:	Bóle stawów, bóle mięśni
Bardzo rzadko:	Oslabienie siły mięśniowej
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Rzadko:	Śródmiąższowo-cewkowe zapalenie nerek (z możliwą progresją do niewydolności nerek)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Bardzo rzadko:	Ginekomastia
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	

Niezbyt często:	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe
Rzadko:	Nasilone pocenie się

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania omeprazolu oceniano u 310 dzieci w wieku od 0 do 16 lat z rozpoznaniem choroby związanej z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku. Istnieją ograniczone dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania leku, pochodzące od 46 dzieci, które otrzymywały leczenie podtrzymujące omeprazolem podczas badania klinicznego dotyczącego ciężkiego nadżerkowego zapalenia przełyku przez okres do 749 dni. Profil zdarzeń niepożądanych był zasadniczo taki sam jak w przypadku osób dorosłych zarówno w leczeniu krótko-, jak i długoterminowym. Brak jest długoterminowych danych, dotyczących wpływu leczenia omeprazolem na dojrzewanie i wzrost.

### 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, Fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

W piśmiennictwie opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, zgłaszano również sporadyczne przypadki przyjęcia pojedynczych dawek doustnych sięgających do 2400 mg omeprazolu (co stanowi 120-krotność zwykle zalecanej dawki klinicznej). Zgłaszano nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunkę i ból głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję i splątanie.

Objawy opisywane w związku z przedawkowaniem omeprazolu były przemijające i nie odnotowano żadnych poważnych skutków klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji (kinetyka pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest konieczne, jest objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach związanych z nadkwaśnością, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC01

#### Mechanizm działania

Omeprazol, racemiczna mieszanina dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego poprzez wysoce ukierunkowany mechanizm działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy kwasowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Działa szybko i zapewnia kontrolę poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy dawkowaniu raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą i osiąga wysokie stężenie oraz ulega przekształceniu do postaci czynnej w wysoce kwaśnym środowisku kanałków wydzielniczych komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATP-azy - enzymu pompy protonowej. Ten wpływ na ostatni etap procesu tworzenia kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu, niezależnie od bodźca.

### Działanie farmakodynamiczne

Wszystkie obserwowane działania farmakodynamiczne można wyjaśnić wpływem omeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

#### Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Doustne podawanie omeprazolu raz na dobę zapewnia szybkie i skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku w ciągu dnia i w nocy, przy czym maksymalne działanie osiąga się w ciągu 4 dni leczenia. Po tym czasie stosowania omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy utrzymuje się średnie zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego wynoszące co najmniej 80% w ciągu 24 godzin, przy czym średnie zmniejszenie maksymalnego wydzielania kwasu po stymulacji pentagastryną wynosi około 70% w ciągu 24 godzin po podaniu dawki.

Doustne podawanie omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z wrzodami dwunastnicy powoduje utrzymanie pH w żołądku na poziomie  $\geq 3$  przez średnio 17 godzin w ciągu doby.

W wyniku zmniejszonego wydzielania kwasu solnego i zmniejszonej kwaśności w żołądku, omeprazol w sposób zależny od dawki zmniejsza/normalizuje 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), a nie z faktycznym, chwilowym stężeniem omeprazolu w osoczu.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

#### Wpływ na zakażenie *H. pylori*

Zakażenie *H. pylori* wiąże się z występowaniem choroby wrzodowej, w tym owrzodzenia dwunastnicy i żołądka. *H. pylori* jest głównym czynnikiem w rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka. *H. pylori* wraz z kwasem solnym w żołądku stanowią główne czynniki prowadzące do rozwoju choroby wrzodowej. *H. pylori* jest głównym czynnikiem w rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, które wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka żołądka.

Eradykacja zakażenia *H. pylori* za pomocą omeprazolu i środków przeciwbakteryjnych wiąże się z wysokim wskaźnikiem wygojenia i długotrwałą remisją wrzodów trawiennych.

Zbadano dwulekowe schematy terapii i okazało się, że są one mniej skuteczne niż schematy trójlekowe. Można je jednak rozważyć w przypadkach, w których znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik terapii trójlekowej wyklucza zastosowanie takiego schematu leczenia.

#### Inne efekty związane z zahamowaniem wydzielania kwasu

Podczas długotrwałego leczenia opisywano nieco zwiększoną częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, mają charakter łagodny i wydają się być odwracalne.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego z jakiegokolwiek przyczyny, w tym w wyniku stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa w żołądku liczbę bakterii, które normalnie występują w przewodzie pokarmowym. Leczenie lekami zmniejszającymi ilość kwasu solnego w żołądku może prowadzić do nieznacznie zwiększonego ryzyka występowania zakażeń układu pokarmowego bakteriami, takimi jak *Salmonella* spp. i *Campylobacter* spp., a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie również *Clostridium difficile*.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi, stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się w wyniku zmniejszonej kwaśności w żołądku. Zwiększone stężenie CgA może zakłócać wyniki badań dodatkowych w kierunku guzów neuroendokrynych. Dostępne opublikowane dowody naukowe wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać na 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA (które może być

mylnie zwiększone po leczeniu IPP) do zakresu referencyjnego.

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem, u niektórych pacjentów (zarówno dzieci, jak i dorosłych) obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, prawdopodobnie spowodowaną zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Uznano, że wyniki te nie mają znaczenia klinicznego.

#### Dzieci i młodzież

W niekontrolowanym badaniu 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 masy ciała powodował poprawę stanu zapalnego przełyku w 90% przypadków oraz istotnie zmniejszył objawy refluksu. W badaniu z zastosowaniem pojedynczej ślepej próby, dzieci w wieku 0-24 miesięcy z klinicznie rozpoznaną chorobą refluksową przełyku, leczono dawkami wynoszącymi 0,5, 1,0 lub 1,5 mg omeprazolu/kg masy ciała. Częstość występowania epizodów wymiotów/zarzucania treści żołądkowej zmniejszyła się do 50% po 8 tygodniach leczenia, niezależnie od stosowanej dawki.

#### Eradykacja zakażenia *H. pylori* u dzieci

W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (badanie Hélot) stwierdzono, że omeprazol w skojarzeniu z dwoma antybiotykami (amoksycyliną i klarytromycyną) był bezpieczny i skuteczny w leczeniu zakażenia *H. pylori* u dzieci w wieku 4 lat i starszych z zapaleniem błony śluzowej żołądka: odsetek eradykacji zakażenia *H. pylori* wynosił: 74,2% (23/31 pacjentów) po zastosowaniu omeprazolu + amoksycylina + klarytromycyna w porównaniu z 9,4% (3/32 pacjentów) po zastosowaniu amoksycyliny z klarytromycyną. Nie było jednak dowodów na jakiegokolwiek korzyści kliniczne w odniesieniu do objawów dyspeptycznych. Wyniki tego badania nie dostarczają żadnych informacji odnoszących się do dzieci w wieku poniżej 4 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Omeprazol jest nietrwały w kwaśnym środowisku i dlatego podaje się go doustnie w postaci roztworu buforowanego. Bufor chroni omeprazol przed rozkładem w kwaśnym środowisku, ułatwiając jego wchłanianie. Wchłanianie omeprazolu z produktu leczniczego Lappoxo jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 0,33 (0,17-1,50)\* godzinach od podania dawki. Wchłanianie omeprazolu odbywa się w jelicie cienkim i zwykle ulega zakończeniu w ciągu 3-6 godzin. Dostępność ogólnoustrojowa (biodostępność) po podaniu pojedynczej dawki doustnej omeprazolu wynosi około 40%. Po wielokrotnym podawaniu raz na dobę, biodostępność zwiększa się do około 60%.

\* mediana (min.-maks.)

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P-450 (CYP). Główna część jego metabolizmu zależy od polimorficznej postaci izomeru CYP2C19, odpowiedzialnego za tworzenie hydroksyomeprazolu, czyli jego głównego metabolitu w osoczu. Pozostała część leku jest metabolizowana przez inny specyficzny izoenzym, CYP3A4, odpowiedzialny za tworzenie sulfonowej pochodnej omeprazolu. W wyniku wysokiego powinowactwa omeprazolu do izoenzymu CYP2C19 istnieje możliwość konkurencyjnego hamowania i metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami, będącymi substratami dla CYP2C19. Jednakże, ze względu na małe powinowactwo do CYP3A4 omeprazol nie wykazuje potencjału do hamowania metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto, omeprazol nie działa hamująco na główne izoenzymy układu CYP.

Okolo 3% populacji rasy kaukaskiej i 15-20% populacji azjatyckiej nie posiada czynnego izoenzymu CYP2C19, a osoby te określane są jako słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu przebiega prawdopodobnie głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4. Po wielokrotnym podaniu raz na

dobę 20 mg omeprazolu, średnia wielkość powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) była od 5 do 10 razy większa u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynnym enzymem CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były również większe, od 3 do 5 razy. Te wyniki nie mają wpływu na dawkowanie omeprazolu.

#### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji omeprazolu z osocza jest zwykle krótszy niż jedna godzina, zarówno po doustnym podaniu pojedynczej dawki, jak i po wielokrotnym podawaniu raz na dobę. Omeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek i nie obserwowano tendencji do kumulacji podczas podawania raz na dobę. Prawie 80% dawki omeprazolu podawanego doustnie jest wydalane z moczem w postaci metabolitów, a pozostała część z kałem, głównie z żółcią.

#### Liniowość lub nieliniowość

AUC omeprazolu zwiększa się po wielokrotnym podawaniu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i powoduje nieliniową zależność dawka-AUC po wielokrotnym podawaniu. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanych zahamowaniem izoenzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. pochodną sulfonową).

Nie stwierdzono wpływu któregokolwiek z metabolitów na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest zaburzony, co powoduje zwiększenie AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do kumulacji w przypadku dawkowania raz na dobę.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Farmakokinetyka omeprazolu, w tym ogólnoustrojowa biodostępność i szybkość eliminacji, pozostaje niezmienną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### Pacjenci z podeszłym wiekiem

Szybkość metabolizmu omeprazolu jest nieco zmniejszona u osób w podeszłym wieku (75-79 lat).

##### Dzieci i młodzież

Podczas leczenia zalecanymi dawkami u dzieci w wieku od 1. roku życia uzyskano zbliżone stężenia w osoczu jak u osób dorosłych. U dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, klirens omeprazolu jest mały, ze względu na niewielką zdolność do metabolizowania omeprazolu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na szczurach, otrzymujących omeprazol, prowadzonych przez całe życie badanych zwierząt, obserwowano hiperplazję komórek ECL żołądka i rakowiaka. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Podobne wyniki uzyskano po leczeniu antagonistami receptora H<sub>2</sub>, innymi inhibitorami pompy protonowej i po częściowym wycięciu dna żołądka. Zatem, te zmiany nie wynikają z bezpośredniego działania jakiegokolwiek pojedynczej substancji czynnej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glicerol

Guma ksantan  
Polisorbat 80  
Disodu edetynian  
Acetylocysteina  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Symetykon emulsja 30%  
Woda oczyszczona  
Karmeloza sodowa  
Sukraloza  
Sodu wodorowęglan  
Domifenu bromek  
Aromat mentolowy  
    Guma arabska (E 414)  
    Składniki aromatyzujące  
Aromat maskujący smak  
    Woda  
    Glikol propylenowy (E 1520)  
    Składniki aromatyzujące  
Aromat cytrynowy (dla roztworu o mocy 20 mg/15 mL)  
    Maltodekstryna kukurydziana  
    Składniki aromatyzujące

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po wymieszaniu, produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 20 minut. Niewykorzystaną zawartość należy usunąć.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarty produkt leczniczy może być wyjęty z lodówki (2°C - 8°C) i przechowywany do 28 dni w temperaturze poniżej 25°C. Okres ważności produktu leczniczego po zmieszaniu, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Dwukomorowe opakowanie bezpośrednie produktu leczniczego Lappoxo o mocy 10 mg/15 mL, o pojemności 15 mL składa się z następujących, połączonych ze sobą elementów:

- zakrętka z HDPE z pierścieniem gwarancyjnym, z tłokiem z PP i membraną z PE, zawierająca 5 mL roztworu omeprazolu 2 mg/mL;
- butelka z HDPE z szyjką wypełnioną 10 mL rozcieńczalnika do sporządzenia roztworu doustnego produktu leczniczego Lappoxo o mocy 10 mg/15 mL.

Dwukomorowe opakowanie bezpośrednie produktu leczniczego Lappoxo o mocy 20 mg/15 mL, o pojemności 15 mL składa się z następujących, połączonych ze sobą elementów:

- zakrętka z HDPE z pierścieniem gwarancyjnym, z tłokiem z PP i membraną z PE, wypełniona 5 mL roztworu omeprazolu 4 mg/mL;

- butelka z HDPE z szyjką wypełnioną 10 mL rozcieńczalnika do sporządzenia roztworu doustnego produktu leczniczego Lappoxo o mocy 20 mg/15 mL.

Pudełko tekturowe zawierające 14 jednodawkowych, dwukomorowych butelek z HDPE umieszczonych na tacy z PVC oraz z ulotką dla pacjenta. Pudełko tekturowe dla produktu leczniczego o mocy 10 mg/15 mL zawiera pipetę dozującą o pojemności 15 mL z tłokiem z PS oraz korpusem i zakrętką z LDPE, z podziałką co 0,5 mL.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

### Przygotowanie i pobieranie roztworu

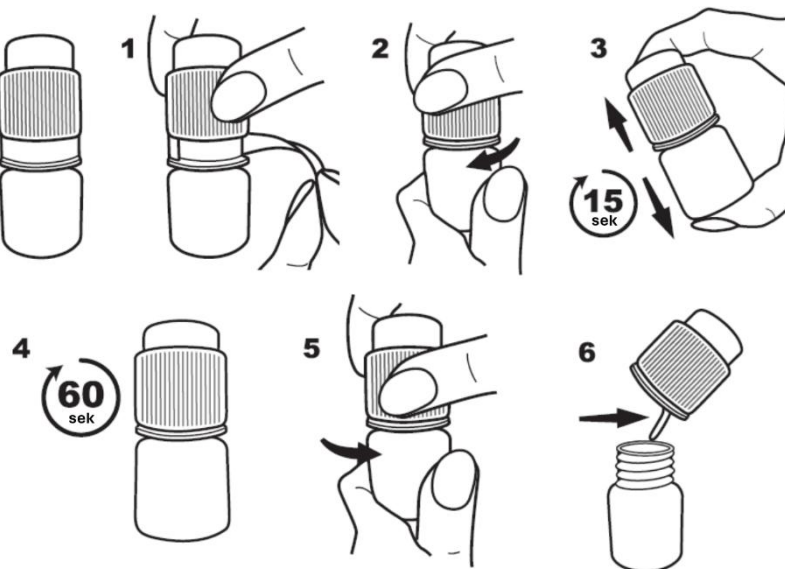
Pojemnik jest dwukomorowym systemem zawierającym roztwór zarówno w zakrętce, jak i w butelce. Oba roztwory należy najpierw zmieszać, a następnie podać pacjentowi.

Po otwarciu butelki roztwór doustny jest gotowy do użycia. Nie jest wymagane dodatkowe rozcieńczanie produktu.

Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 20 minut od zmieszania.

### Instrukcje dotyczące przygotowania gotowego do użycia roztworu doustnego

1. Usunąć pierścień zabezpieczający.
2. Wcisnąć i przekręcić zakrętkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara do końca gwintowanej szyjki.
3. Dobrze wstrząsać przez co najmniej 15 sekund w celu wymieszania roztworów.
4. Pozostawić roztwór doustny na 60 sekund, w celu ustabilizowania się mieszaniny.
5. Zdjąć plastikową zakrętkę, obracając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
6. Upewnić się, że dolna powierzchnia zakrętki została przebita i jest otwarta.
7. Przyjmować/podawać roztwór bezpośrednio z butelki.



W przypadku mocy 10 mg/15 mL końcowy roztwór gotowy do użycia będzie lepkiem roztworem barwy od białawej do bładożółtej i zapachu mentolu.

W przypadku mocy 20 mg/15 mL końcowy roztwór gotowy do użycia będzie lepkiem roztworem barwy od białawej do bładożółtej i zapachu mentolu oraz cytryny.

W przypadku dawek  $\leq 10$  mg (stosowanych u dzieci poniżej 1. roku życia i o masie ciała  $\leq 10$  kg) należy użyć pipety dostępnej razem z roztworem o mocy 10 mg/15 mL:

1. Usunąć pierścień zabezpieczający.

2. Wcisnąć i przekręcić zakrętkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara do końca gwintowanej szyjki.
3. Dobrze wstrząsać przez co najmniej 15 sekund w celu wymieszania obu roztworów.
4. Pozostawić roztwór doustny na 5 minut przed użyciem pipety, w celu ustabilizowania się mieszaniny.
5. Zdjąć nasadkę z pipety.
6. Po umieszczeniu butelki na twardej, płaskiej powierzchni, wprowadzić do niej pipetę.
7. Powoli odciągnąć tłok pipety aż do oznaczenia na podziałce pipety, która odpowiada dawce w mililitrach (mL) zalecanej przez lekarza.
8. Wyciągnąć pipetę z butelki.
9. Upewnić się, że dziecko jest podparte w pozycji wyprostowanej.
10. Umieścić końcówkę pipety w ustach dziecka i powoli nacisnąć tłok pipety, aby lek zaczął delikatnie wypływać.
11. Dać dziecku trochę czasu na połknięcie leku.
12. Po użyciu umyć pipetę ciepłą wodą i pozostawić do wyschnięcia.
13. Zużytą butelkę należy wyrzucić z pozostałym roztworem.

**Instrukcja podawania przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG) lub przezskórną gastrostomię endoskopową (PEG):**

Przed podaniem należy upewnić się, że zgłębnik do żywienia dojelitowego jest drożny.

1. Przepłukać zgłębnik do żywienia dojelitowego 5 mL wody
2. Podać wymaganą dawkę produktu leczniczego Lappoxo za pomocą odpowiedniego urządzenia do dawkowania w ciągu 20 minut od przygotowania gotowego do użycia roztworu.
3. Przepłukać zgłębnik do żywienia dojelitowego co najmniej 20 mL wody.

Ten produkt leczniczy jest zgodny do stosowania z poliuretanowymi zgłębnikami nosowo-żołądkowymi (NG) i rurkami używanymi do przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG) o rozmiarach od 6 Fr do 15 Fr. W przypadku zgłębników o najmniejszej średnicy (6 Fr) można zastosować mniejszą objętość płynu do przepłukania wynoszącą 3 mL, aby ułatwić stosowanie u bardzo małych dzieci, u których ograniczenie podaży płynów może być istotne.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

INN-FARM d.o.o.  
Maleševa ulica 14  
1000 Lublana  
Słowenia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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