

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Омепразид 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Omeprazid 20 mg gastro-resistant capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040359
Разрешение №	36376, 03-02-2017
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 20 mg омепразол (*omeprazole*).

Помощно вещество с известно действие: захароза
Всяка капсула съдържа 60,44 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула.

Непрозрачни капсули с жълто тяло и зелено капаче, съдържащи бели до почти бели сферични микрогранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Приложение при възрастни

Омепразид 20 mg е показан за:

- Лечение на язви на дуоденума
- Превенция на рецидив (повторна поява) на язва на дуоденума
- Лечение на язви на стомаха
- Превенция на рецидив (повторна поява) на язва на стомаха
- В комбинация със съответните антибиотици – за ерадикация на бактерията *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) при пептична язва
- Лечение на свързани с прием на неселективни нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) стомашни и дуоденални язви
- Превенция на развитие на свързани с прием на неселективни нестероидни противовъзпалителни средства НСПВС стомашни и дуоденални язви при рискови пациенти
- Лечение на рефлукс езофагит (възпаление на хранопровода поради киселина)
- Продължително лечение на пациенти с оздравял рефлукс езофагит
- Лечение на симптоми (стомашни киселини и киселинна регургитация) на гастро-езофагеален рефлукс
- Лечение на синдром на *Zollinger-Ellison* (състояние, причинено от прекалено голяма секреция на киселина в стомаха)

Приложение при деца

Деца на възраст над 1 година и с тегло ≥ 10 kg

- Лечение на рефлукс езофагит
- Симптоматично лечение на стомашни киселини и регургитация на киселина в стомаха при гастро-езофагеална рефлуксна болест



Деца юноши на възраст над 4 години

- В комбинация с антибиотици за лечение на дуоденална язва (язва на дванетопръстника), причинена от *H.pylori*

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при възрастни

Лечение на дуоденална язва

Препоръчителната доза при пациенти с активна дуоденална язва е 20 mg веднъж дневно. При повечето пациенти язвата епителизира в рамките на 2 (две) седмици. При пациенти, при които след началния курс язвата може да не е напълно епителизирана, излекуването обикновено настъпва след период на лечение от още 2 (две) седмици. При пациенти с трудно повлияваща се дуоденална язва се препоръчва прием на 40 mg омепразол еднократно дневно.

Профилактика на рецидив на дуоденална язва

За профилактика на рецидив на дуоденална язва при *H.pylori* – отрицателни пациенти, или тогава когато, еридикацията на *H.pylori* не е възможна, препоръчителната дозировка Омепразид 20 mg е една капсула еднократно дневно. При неуспех на лечението дозата може да се повиши до 40 mg омепразол.

Лечение на язва на стомаха

Препоръчителната дозировка е Омепразид 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти язвата епителизира за период от 4 (четири) седмици. За онези пациенти, при които след началния курс язвата не е напълно епителизирана, излекуването обикновено настъпва след период на лечение от още 4 (четири) седмици. При пациенти с трудно повлияваща се язва се препоръчва прием на 40 mg омепразол еднократно дневно, като излекуването обикновено настъпва за 8 (осем) седмици.

Профилактика на рецидив на язва на стомаха

Препоръчителната дозировка за профилактика на рецидив, при трудно повлияваща се от лечението язва на стомаха, е Омепразид 20 mg еднократно дневно. При необходимост дозата може да се повиши до 40 mg омепразол еднократно дневно.

Ерадикация на Helicobacter pylori при пептична язва

За ерадикация на *H.pylori* при подбора на антибиотици трябва да се има предвид индивидуалния лекарствен толеранс на всеки пациент и трябва да се вземат предвид националната, регионалната и локалната резистентност и терапевтичните ръководства.

- 20 mg омепразол + кларитромицин 500 mg + амоксицилин 1000 mg, два пъти дневно в продължение на една седмица, или
- 20 mg омепразол + кларитромицин 250 mg (евентуално 500 mg) + метронидазол 400 mg (или 500 mg или тинидазол 500 mg), два пъти дневно в продължение на една седмица, или
- 40 mg омепразол еднократно дневно с амоксицилин 500 mg и метронидазол 400 mg (или 500 mg или тинидазол 500 mg), 3 пъти дневно всеки в продължение на 1 седмица.

Ако след лечението пациента остане положителен за *Helicobacter pylori*, лечението може да се повтори.

Лечение на свързани с прием на неселективни нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) стомашни и дуоденални язви

Препоръчителната дозировка за лечение на свързани с прием на НСПВС язви на стомаха и дуоденума е Омепразид 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти епителизирането настъпва в рамките на 4 (четири) седмици. При пациенти, при които не е настъпило пълно



епителизиране след началния курс, то обикновено настъпва за период на лечение от още 4 (четири) седмици.

Превенция на развитие на свързани с прием на НСПВС стомашни и дуоденални язви при рискови пациенти

Препоръчителната дозировка за профилактика на свързани с прием на НСПВС язви на стомаха или дуоденума при рискови пациенти (възраст >60 години, анамнеза за стомашни и дуоденални язви или ерозии, анамнеза за кръвоизлив от горните отдели на гастроинтестиналния тракт) е Омепразид 20 mg еднократно дневно.

Лечение на рефлукс езофагит

Препоръчителната дозировка е Омепразид 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти излекуването настъпва в рамките на 4 (четири) седмици. При пациенти, при които не е настъпило пълно излекуване след началния курс, то обикновено настъпва за период на лечение от още 4 (четири) седмици.

При пациенти с тежък езофагит се препоръчва 40 mg омепразол еднократно дневно, като епителизирането настъпва обикновено в рамките на 8 (осем) седмици.

Продължително лечение на пациенти с оздравял рефлукс езофагит

Препоръчителната дозировка за продължително лечение на пациенти с оздравял рефлукс езофагит е 10 mg омепразол еднократно дневно. При нужда дозировката може да се повиши до 20-40 mg еднократно дневно.

Лечение на симптоми (стомашни киселини и киселинна регургитация) на гастро-езофагеален рефлукс

Препоръчителната дозировка е Омепразид 20 mg еднократно дневно. Ако след 4-седмично лечение с Омепразид 20 mg еднократно дневно симптомите не са овладени, се препоръчва провеждане на допълнителни изследвания.

Лечение на синдром на Zollinger-Ellison

При пациенти със синдром на Zollinger-Ellison дозировката трябва да се определя индивидуално, а продължителността на лечението да е според клиничните показания. Препоръчителната начална доза е 60 mg дневно. При всички пациенти с тежко заболяване и недостатъчен отговор на други медикаменти е постигнат добър контрол, който при 90% от пациентите се задържа при дозировка на омепразол от 20 mg до 120 mg дневно. Когато дозировката на омепразол надвишава 80 mg дневно, тя трябва да се разделя на два приема дневно.

Дозировка при деца

Деца на възраст над 1 година и с тегло ≥10 kg

Лечение на рефлукс езофагит

Симптоматично лечение на стомашни киселини и регургитация на киселина при гастро-езофагеалена рефлуксна болест

Препоръчителните дозировки са, както следва:

Възраст	Телесно тегло	Дозировка
≥1 година	10-20 kg	10 mg еднократно дневно. При нужда дозата може да се увеличи до 20 mg еднократно дневно
≥2 години	>20 kg	20 mg еднократно дневно. При нужда дозата може да се увеличи до 40 mg еднократно дневно



Рефлукс езофагит: Продължителността на лечението е 4-8 седмици.

Симптоматично лечение на стомашни киселини и регургитация на киселина при гастро-езофагеална рефлуксна болест: Продължителността на лечението е 2-4 седмици. Ако след 2-4 седмици симптомите не са овладяни, трябва да се извършат допълнителни изследвания на пациента.

Деца и юноши на възраст над 4 години

Лечение на дуоденална язва, причинена от *H.pylori*

При избор на подходяща комбинирана терапия трябва да се имат предвид индивидуалната националната, регионалната и локалната резистентност, продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни) и умесността на приложението на антибактериални препарати.

Лечението трябва да се извършва под контрола на специалист.

Препоръчителните дозировки са, както следва:

Телесно тегло	Дозировка
31-40 kg	Комбинация с два антибиотика: Омпразид 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7, 5 mg/ kg телесно тегло се приемат едновременно два пъти дневно в продължение на една седмица
>40 kg	Комбинация с два антибиотика: Омпразид 20 mg, амоксицилин 1g и кларитромицин 500 mg се приемат едновременно два пъти дневно в продължение на една седмица

Пациенти с нарушена чернодробна функция: тъй като бионаличността и полуживота могат да се увеличат, при пациенти с чернодробно увреждане максималната дневна доза следва да се ограничи до 20 mg.

Специфични популации

Увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Увредена чернодробна функция

При пациенти с увредена чернодробна функция може да е достатъчна дневна доза от 10 – 20 mg омепразол (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст (>65 години)

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Препоръчва се капсулите Омепразид да се приемат сутрин, за предпочитане на гладно, като се поглъщат цели с половин чаша вода. Капсулите не трябва да се дъвчат или чупят.

При пациенти със затруднено поглъщане и деца, които могат да пият или да поглъщат полутвърда храна

Пациентите могат да отворят капсулата и да приемат съдържимото с половин чаша вода, или да смесят съдържимото с леко кисела течност – плодов сок или ябълково пюре, или да го разтворят в негазирана вода. Пациентите трябва да приемат разтвора веднага (или след 15 минути), като го разбъркат преди това, а след изпиването му да изплакнат с половин чаша вода, която да изпият.



Пациентите могат да смучат капсулата и след нейното разтопяване в устата, да погълнат гранулите с половин чаша вода. Обвитите стомашно устойчиви микропелети не трябва да се дъвчат.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към омепразол, субституирани бензимидазоли или към някои от помощните вещества.

Омепразол, подобно на останалите инхибитори на протонната помпа (ИПП), не трябва да се приема едновременно с нелфинавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В присъствието на алармиращи симптоми (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и когато се подозира или е доказана стомашна язва, трябва да се изключи злокачествено новообразувание, защото лечението може да подобри състоянието и да забави поставянето на диагноза.

Не се препоръчва едновременното приложение на инхибитори на протонната помпа с атазанавир (вж. точка 4.5).

Ако комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа не може да се избегне се препоръчва стриктен клиничен контрол (напр. на вирусния товар), напр. при повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир, дозата на омепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Омепразол, както всички медикаменти подтискащи киселинната секреция, може да намали абсорбцията на витамин В₁₂ (цианокобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти, с намалени резерви или рискови фактори за намалена резорбция на витамин В₁₂, които са на дългосрочно лечение.

Омепразол е инхибитор на CYP2C19. Когато започва или приключва лечението с омепразол трябва да се има предвид опасността от взаимодействие с медикаменти, метаболизиращи от CYP2C19.

Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това взаимодействие не е изяснена. Като предпазна мярка - едновременното използване на омепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

При някои деца с хронично заболяване може да се налага дългосрочно лечение, но като цяло то не се препоръчва.

Омепразид съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване на риска от инфекции на гастроинтестиналния тракт, напр. причинени от *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1). Както при всяко дългосрочно лечение, особено когато периода на лечение е над 1 година, пациентите трябва да са под редовен контрол.

Повлияване на лабораторните резултати

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Омепразид трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на омепразол върху фармакокинетиката на други активни субстанции

Активни субстанции с рН зависима абсорбция

Понижената стомашна киселинност по време на лечението с омепразол може да повиши или понижи резорбцията на активни субстанции с рН зависима абсорбция.

Нелфинавир, атазанавир

Плазмените нива на нелфинавир и атазанавир се понижават при едновременен прием с омепразол.

Едновременното приложение на омепразол и нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение с омепразол (40 mg еднократно дневно) намалява експозицията на нелфинавир с 40%, а средната експозиция на фармакологично активния му метаболит М8 – с приблизително 75-90%. Взаимодействието може да включва и инхибиране на CYP2C19.

Едновременното приложение на омепразол и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на омепразол (40 mg еднократно дневно) и атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg води до понижаване с 75% на експозицията на атазанавир. Повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир.

Едновременното приложение на омепразол (20 mg еднократно дневно) и атазанавир 400 mg / ритонавир 100 mg води до понижаване с приблизително 30% на експозицията на атазанавир в сравнение с приема на атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg еднократно дневно.

Дигоксин

При здрави доброволци едновременния прием на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин води до увеличаване на бионаличността на дигоксин с 10%. Има редки съобщения за дигоксинова токсичност. Въпреки това, когато омепразол се дава във високи дози на възрастни пациенти, трябва да се подхожда с повишено внимание. В тези случаи терапевтичния лекарствен мониторинг на дигоксин трябва да е по-интензивен.

Клопидогрел

В кръстосано клинично проучване клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно) е прилаган самостоятелно или едновременно с 80 mg омепразол в продължение на 5 дни. При едновременен прием на клопидогрел и омепразол експозицията на активния метаболит на клопидогрел се понижава с 46% (ден 1) и с 42% (ден 5).

При едновременен прием на клопидогрел и омепразол средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (ИТА) се понижава с 47% (на 24-ия час) и с 30% (ден 5). Друго изпитване показва, че приема на клопидогрел и омепразол по различно време не предотвратява развитието на взаимодействие, което вероятно се дължи на инхибиращия ефект на омепразол по отношение на CYP2C19. Резултатите от проведени обсервационни и клинични изпитвания са нееднозначни по отношение на значимите сърдечно-съдови инциденти за това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие.

Други активни субстанции

Резорбцията на позаконазол, ерлотиниб, кетоконазол и итраконазол намалява значително и по този начин може да се намали клиничната им ефикасност. При позаконазол и ерлотиниб трябва да се избягва едновременното приложение.

Активни субстанции, които се метаболизират от CYP2C19

Омепразол инхибира в умерена степен CYP2C19 – основния ензим, който го метаболизира. Поради това метаболизирането на приемани едновременно с него активни вещества, които също се метаболизират от CYP2C19, може да се подтисне и системната експозиция на тези вещества да се увеличи. Примери за такива медикаменти са: R-варфарин и други антагонисти на витамин К, цилостазол, диазепам и фенитоин.



Цилостазол

Омепразол, прилаган при здрави доброволци в кръстосано изпитване в доза 40 mg повишава C_{max} и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, а на един от активните му метаболити – съответно с 29% и 69%.

Фенитоин

През първите две седмици от започване на лечение с омепразол се препоръчва да се контролират плазмените концентрации на фенитоин и след края на лечението с омепразол плазмената концентрация на фенитоин трябва да се проследи отново и дозата му да се коригира.

Неизвестен механизъм

Саквинавир

Едновременното приложение на омепразол и саквинавир/ритонавир води до повишаване на плазмената концентрация на саквинавир с до 70%, като при инфектирани с HIV пациенти това е свързано с добра поносимост.

Такролимус

Има съобщения, че едновременния прием с омепразол повишава серумните нива на такролимус. Необходим е по-интензивен мониторинг на нивата на такролимус, като трябва да се следи и бъбречната функция (креатининов клирънс), а при нужда дозата на такролимус трябва да се коригира.

Влияние на други активни субстанции върху фармакокинетиката на омепразол

Инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Тъй като омепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4, активни субстанции, които инхибират CYP2C19 и CYP3A4 (като кларитромицин и вориконазол) могат да предизвикат повишаване на серумните нива на омепразол защото подтискат метаболизирането му. Едновременният прием на омепразол и вориконазол води до увеличаване експозицията на омепразол повече от два пъти. Понеже високите дози омепразол се понасят добре, като цяло не се налага корекция на дозата. Корекция на дозата на омепразол трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при продължително лечение.

Индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Активните субстанции, за които е известно, че са индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4 (като рифампицин и жълт кантарион), ускоряват метаболизирането на омепразол, като предизвикват понижаване на серумните му нива.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Резултатите от три епидемиологични изследвания (над 1000 случая на експозиция) показват, че омепразол няма нежелани ефекти върху бременността или здравето на фетуса/новороденото. Омепразол може да се използва по време на бременност.

Омепразол се екскретира в кърмата, но приложението му в терапевтични дози не се очаква да окаже влияние върху детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква Омепразид да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Могат да се развият нежелани лекарствени реакции като замаяване и нарушения на зрението (вж. точка 4.8). При такива състояния не трябва да се шофира и да се работи с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции (1-10% от пациентите) са главоболие, болка в корема, констипация, диария, флатуленция и гадене/повръщане.

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са установени или развитието им е заподозряно в клинични изпитвания на омепразол и в постмаркетинговия период. За нито една не е установено да е дозозависима. Изброените по-долу нежеланите лекарствени реакции са класифицирани според честотата им и системно-органичния клас (СОК).

Използвана е следната класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

СОК/честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Левкопения, тромбоцитопения
Много редки	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност, напр. фебрилитет, ангиоедем и анафилактични реакции/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки	Хипонатриемия
С неизвестна честота	Хипомагнезиемия (вж.точка 4.4)
Психични нарушения	
Нечести	Инсомния
Редки	Тревожност, объркване, депресия
Много редки	Агресивност, халюцинации
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие
Нечести	Замайване, перестезии, сомнолентност
Редки	Нарушения на вкуса
Нарушения на очите	
Редки	Замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болки в корема, констипация, диария, флатуленция. Гадене/повръщане
Редки	Ксеростомия, стоматит, стомашно-чревна кандидоза
Хепато-билиарни нарушения	
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими
Редки	Хепатит с или без иктер
Много редки	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
Редки	Алоpecia, фотосенсибилизация
Много редки	Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза



Нарушения на мускулно скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4)
Редки	Артралгии, миалгии
Много редки	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки	Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много редки	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Неразположение, периферни отоци
Редки	Повишено потене

Педиатрична популация

Безопасността на омепразол е оценена при общо 310 деца с киселинно-обусловени заболявания на възраст от 0 до 6 години. От проведено клинично изпитване за лечение на тежък ерозивен езофагит с 46 деца на поддържащо лечение с омепразол, с максимална продължителност 749 дни, са налице и ограничени дългосрочни данни за безопасността на омепразол. Профилът на нежеланите реакции е общо взето същият както при възрастни – включително и при дългосрочно лечение. Не са налични дългосрочни данни за ефектите на омепразол върху пубертета и растежа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8
Тел. +359 2 8903555
ел. поща: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Налице е ограничена информация за ефектите на предозирането на омепразол при хора. В литературата са описани дози до 560 mg, като има и единични съобщения за еднократни перорални дози до 2400 mg омепразол (120 пъти от препоръчителната клинична доза). Има данни за наблюдавани симптоми като гадене, повръщане, замаяване, болки в корема, диария и главоболие. В отделни случаи са описани апатия, депресия и объркване.

Описаните симптоми са преходни и няма съобщения за сериозни последствия. С повишаване на дозата скоростта на елиминация остава непроменена (кинетика от първи порядък). Ако се налага лечение, то трябва да е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитор на протонната помпа
АТС код: A02BC01

Механизъм на действие

Омепразол – рацемична смес от два енантиомера, редуцира стомашната киселинна секреция в високо специфичен механизъм. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в



париеталните клетки. Омепразол е бързодействащ и осигурява контрол чрез обратимо инхибиране на стомашната киселинна секреция при еднократен прием дневно.

Омепразол е слаба основа, като се концентрира и превръща в активна форма в силно киселинните условия в интрацелуларните каналикули на париеталните клетки, където инхибира ензима $H^+ K^+$ - АТФ-аза – протонната помпа. Този ефект върху последния етап от образуването на стомашната киселина е дозозависим и осигурява високоефикасно инхибиране както на базалната, така и на стимулираната киселинна секреция – без значение от това каква е стимулацията.

Фармакодинамични ефекти

Всички наблюдавани фармакодинамични ефекти могат да се обяснят с ефекта на омепразол върху киселинната секреция.

Ефект върху стомашната киселинна секреция

Пероралният прием на омепразол веднъж дневно осигурява бързо и ефикасно инхибиране на дневната и нощната киселинна секреция, като максималният ефект се постига в рамките на 4 дни след началото на лечението. При приема на омепразол 20 mg от пациенти с дуоденална язва се установява средно понижаване на 24-часовата стомашна киселинност с поне 80%, като понижената киселинност се задържа, а средното понижение на пиковата киселинна секреция след стимулация с пентагастрин 24 часа след приема е с около 70%.

При пациенти с дуоденална язва пероралният прием на омепразол 20 mg води до поддържане на стомашното $pH \geq 3$ средно за 17 часа в денонощието.

При пациенти с гастроезофагеална рефлуксна болест омепразол редуцира/нормализира киселинността в хранопровода дозозависимо.

Инхибирането на киселинната секреция показва зависимост от площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на омепразол, а не от действителната плазмена концентрация в даден момент.

По време на лечение с омепразол не са наблюдавани случаи на тахифилаксия.

*Ефект върху *H. pylori**

H. pylori е свързан с развитието на пептична язва – както дуоденална, така и стомашна.

H. pylori е важен фактор за развитието на гастрит.

H. pylori и стомашната киселина са основни фактори в развитието на пептична язва.

H. pylori е основен фактор в развитието на атрофичен гастрит, който е свързан с повишен риск от развитието на рак на стомаха. Ерадикацията на *H. pylori* с омепразол и антимикуробни препарати е свързана с висока честота на епителизиране и дългосрочна ремисия на пептична язва.

Изпитвани са двойни комбинации, като е установено, че са по-слабо ефикасни от тройните комбинации. Все пак те могат да влязат в съображение в случаи, в които лечението с която и да е тройна комбинация е възпрепятствано от свръхчувствителност.

Други ефекти, свързани с киселинната секреция

Има съобщения за леко повишаване на честотата на развитие на стомашни glandуларни кисти по време на дългосрочно лечение. Тези промени са физиологично последствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, те са доброкачествени и изглеждат обратими. Понижената стомашна киселинност, постигната по какъвто и да е начин – включително и чрез инхибитори на протонната помпа, води до понижаване на бактериалното число в стомаха, нормално откриващи се в стомашно-чревния тракт бактерии.



Лечението с намаляващи киселинността медикаменти може да доведе до леко повишаване на риска от развитие на стомашно-чревни инфекции – напр. причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на СgА. Повишеното ниво на СgА може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на СgА. Това се прави с цел нивата на СgА, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Приложение при деца

В неконтролирано изпитване при деца (на възраст от 1 до 16 години) с тежък рефлукс-езофагит, омепразол в дози от 0,7 до 1,4 mg/kg е показал подобряване на степента на езофагита в 90% от случаите и намаляване значимо симптомите на рефлукс. В просто сляпо изпитване деца на възраст от 0 до 24 месеца с клинично диагностицирана гастроэзофагеална рефлуксна болест са лекувани с омепразол в доза 0,5; 1,0 или 1,5 mg/kg. След 8-седмично лечение честотата на епизодите на повръщане/регургитация е спаднала с 50%, без значение от дозата.

Ерадикация на *H. pylori* при деца

Заключение от рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване (Heliot) е, че омепразол в комбинация с два антибиотика (амоксицилин и кларитромицин) е безопасно и ефикасно лечение на инфекцията с *H. pylori* при деца на възраст от 4 и повече години с гастрит: ерадикация на *H. pylori* - 74,2% (23/31 пациенти) за омепразол + амоксицилин + кларитромицин срещу 9,4% (3/32 пациенти) за амоксицилин + кларитромицин. Данни за клинична полза по отношение на симптомите на диспепсия обаче няма. Това изпитване не дава информация в подкрепа на приложението при деца на възраст под 4 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Омепразол и омепразол магнезий са нестабилни в кисела среда и поради това перорално се прилагат като обвити ентэрални гранули в капсули или таблетки. Резорбцията на омепразол е бърза, като пиковата плазмена концентрация се постига приблизително 1-2 часа след приема. Омепразол се резорбира в тънкото черво, като пълната му резорбция отнема 3-6 часа. Приема му с храна не се отразява върху бионаличността. Системната бионаличност на омепразол след еднократен перорален прием е приблизително 40%. След многократен прием еднократно дневно бионаличността се повишава до около 60%.

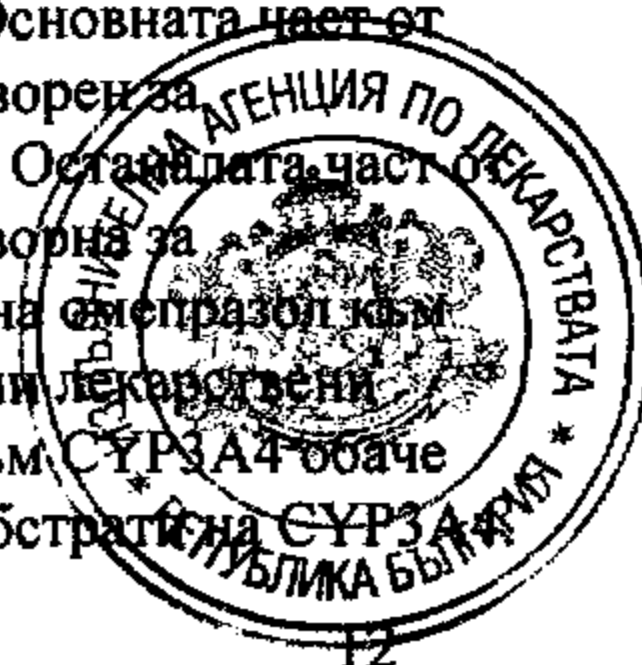
Разпределение

Привидният обем на разпределение при здрави доброволци е приблизително 0,3 l/kg телесно тегло.

97% от плазмения омепразол е свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Омепразол се метаболизира изцяло от системата на цитохром Р450 (СУР). Основната част от метаболизирането му зависи от полиморфно-експресирания СУР2С19, отговорен за образуването на хидроксиомепразол, който е основният плазмен метаболит. Останалата част от метаболизирането му зависи от друга специфична изоформа, СУР3А4, отговорна за образуването на омепразол сулфон. Като следствие от високия афинитет на омепразол към СУР2С19 съществува възможност за конкурентно инхибиране и метаболитни взаимодействия с други субстрати на СУР2С19. Поради ниския афинитет към СУР3А4 обаче омепразол не показва потенциал за инхибиране на метаболизма на други субстрати на СУР3А4.



В допълнение омепразол не инхибира основните ензими от системата на CYP. Приблизително при 3% от хората от кавказката популация и 15-20% от хората от азиатската популация липсва функционално активен ензим CYP3C19 и те са бавни метаболитатори. При такива индивиди метаболизирането на омепразол вероятно се катализира главно от CYP3A4. След многократен прием на омепразол 20 mg еднократно дневно средната AUC при бавни метаболитатори е приблизително 5 до 10 пъти по-голяма, отколкото при хората с функционално активен CYP3C19 (бързи метаболитатори). Средната плазмена концентрация също е по-висока около 3 до 5 пъти. Тези данни обаче нямат отношение към дозировката на омепразол.

Елиминиране

Плазменият елиминационен полуживот на омепразол обикновено е по-кратък от един час както след еднократен перорален прием, така и след многократен прием еднократно дневно. При еднократен дневен прием, между приемите омепразол се елиминира напълно от плазмата без тенденция за кумулиране. Почти 80% от приетата през устата доза омепразол се екскретира като метаболити в урината, а останалата част – в изпражненията, главно в резултат на екскреция в жлъчката.

При многократен прием AUC на омепразол се увеличава. Повишаването е дозозависимо и води до нелинейна зависимост доза – AUC при многократен прием. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на понижаване на метаболизма при първо преминаване през черния дроб и системния клирънс, дължащи се вероятно на инхибирането на CYP3C19 от омепразол и метаболитите му (напр. от сулфона).

Не е установено който и да е от метаболитите да оказва влияние върху стомашната киселинна секреция.

Специфични популации

Увредена чернодробна функция

При пациенти с увредена чернодробна функция метаболизмът на омепразол е нарушен, което води до повишаване на AUC. При еднократен дневен прием омепразол не показва тенденция към кумулиране.

Увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция фармакокинетиката на омепразол, включително системната бионаличност и скорост на елиминиране, остават непроменени.

Пациенти в старческа възраст

При хора в старческа възраст (75-79 години) скоростта на метаболизиране на омепразол е леко намалена.

Педиатрични пациенти

При лечение на деца на възраст над 1 година в препоръчителните дози се установяват плазмени концентрации, които са сходни с тези при възрастни. При деца на възраст под 6 месеца клирънсът на омепразол е нисък поради ниския капацитет за метаболизирането му.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на прием на омепразол през целия живот на плъхове са наблюдавани хиперплазия на ентерохромафиноподобните стомашни клетки и развитие на карциноидни тумори. Тези промени са резултат от продължителната хипергастринемия в резултат на инхибирането на киселинната секреция. Сходни резултати са получени и след приложение на H₂-рецепторни антагонисти, инхибитори на протонната помпа и частична фундентония. Следователно тези промени не са резултат от директен ефект, оказван от която и да е отделна активна субстанция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Захарни сфери (състоящи се от захароза и царевично нишесте)

Натриев нишестен гликолат

Натриев лаурилсулфат

Повидон

Хипромелозен фталат

Захароза

Хипромелоза

Манитол (E421)

Ацетилирани моноглицериди

Талк

Обвивка на капсулата

Титанов диоксид (E 171)

Червен железен оксид (E 172)

Хинолиново жълто алуминиево фолио (E 104)

Индиго кармин алуминиево фолио (E 132)

Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява под 25°C.

Да се пази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/Al блистер

Един блистер съдържа 14 броя стомашно устойчиви твърди капсули.

Размери на опаковките: 14 броя стомашно-устойчиви твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД

Околовръстен път № 36

София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



20040359

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27.07.2004

Дата на последно подновяване: 12.01.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2016

