КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Одобрена характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 9700217
Разрешение № 38258 / 23-06-2017
Приложение № ..... / .....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сопрал 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Sopral 20 mg gastro-resistant hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа активно вещество омепразол (omeprazole) 20 mg.
Помощно вещество с известно действие: захароза.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула

Твърда цилиндрична желатинова капсула, със светлосиньо прозрачно тяло и синьо непрозрачно капаче.
Капсулно съдържимо: сферични, еднакви и без видими дефекти гранули, с почти бял до кремав цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сопрал стомашно-устойчиви твърди капсули са показани при:

Възрастни
- Лечение на дуоденални язви
- Профилактика на рецидиви на дуоденални язви
- Лечение на стомашни язви
- Профилактика на рецидиви на стомашни язви
- Ерадикация на *Helicobacter pylori (H. pylori)* при пептична язвена болест, в комбинация с подходящи антибиотици
- Лечение на стомашни и дуоденални язви, свързани с употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)
- Профилактика на стомашни и дуоденални язви, свързани с употребата на НСПВС при рискови пациенти
- Лечение на рефлукс езофагит
- Поддържащо лечение на пациенти с излекуван рефлукс езофагит
- Лечение на симптоматична гастро-езофагеална рефлуксна болест
- Лечение на синдром на Zollinger-Ellison

Педиатрична популация
Деца на възраст над 1 година и с тегло ≥ 10 kg
- Лечение на рефлукс езофагит
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (хиперацидитет, регургитация на стомашно съдържимо)

Деца над 4 години и юноши
- Лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori*, в комбинация с антибиотици

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Възрастни

Лечение на дуоденална язва
Препоръчителната дозировка е 20 mg еднократно дневно. Симптомите се повлияват бързо и при повечето пациенти с дуоденална язва епителизирането се осъществява в рамките на 2 седмици. При пациенти, които не са напълно излекувани след началния курс, дуоденалната язва обикновено заздравява през следващите 2 седмици. При пациенти, които не се повлияват от лечението, дневната доза може да се повиши до 40 mg веднъж дневно. Пълно излекуване се достига обикновено в рамките на 4 седмици.

Профилактика на рецидиви на дуоденална язва
При *H. pylori*–отрицателни пациенти с анамнеза за рецидивираща дуоденална язва или при невъзможност за ерадикация, се препоръчва доза от 20 mg дневно. При необходимост дозата може да се повиши до 40 mg веднъж дневно.

Лечение на стомашна язва
Препоръчителната дозировка е 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти стомашната язва се излекува в рамките на 4 седмици. При пациенти, които след началния курс не са напълно излекувани, стомашната язва заздравява обикновено през следващите 4 седмици. При пациенти, които не се повлияват от лечението, дневната доза може да се повиши до 40 mg веднъж дневно. Пълно излекуване се достига обикновено в рамките на 8 седмици.

Профилактика на рецидиви на стомашна язва
За профилактика на рецидиви при пациенти с трудно поддаваща се на лечение стомашна язва се препоръчва доза от 20 mg еднократно дневно. При необходимост дозата може да се повиши до 40 mg веднъж дневно.

Ерадикация на H. pylori при пептична язва
Пациенти с пептични язви, причинени от инфекция с *H. pylori,* се лекуват с подходяща комбинация омепразол + антибиотик. Изборът на антибиотик зависи от индивидуалната поносимост на пациента, като се вземат предвид националната, регионална и локална резистентност на причинителя и терапевтичните ръководства за лечение. Препоръчваните схеми са:

- омепразол 20 mg + кларитромицин 500 mg + амоксицилин 1000 mg, 2 пъти дневно, всеки в продължение на 1 седмица или
- омепразол 20 mg + кларитромицин 250 mg (или 500 mg) + метронидазол 400 mg (или 500 mg или тинидазол 500 mg), 2 пъти дневно, всеки в продължение на 1 седмица или
- омепразол 40 mg веднъж дневно + амоксицилин 500 mg + метронидазол 400 mg (или 500 mg или тинидазол 500 mg) 3 пъти дневно, всеки в продължение на 1 седмица.

При всяка схема, ако симптомите се възобновят и пациентът е все още *H.pylori*-позитивен, независимо от лечението, то може да се повтори.

Лечение на стомашни и дуоденални язви, свързани с употребата на НСПВС
Препоръчителната доза е 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти излекуване настъпва в рамките на 4 седмици. При пациенти, които не са напълно излекувани след началния курс на лечение, излекуване на язвата настъпва през следващите 4 седмици.

Профилактика на стомашни и дуоденални язви, свързани с употребата на НСПВС при рискови пациенти
За профилактика на стомашни и дуоденални язви, свързани с лечение с НСПВС при пациенти с повишен риск (над 60 години, анамнеза за стомашна, дуоденална язва или кръвотечение от горния отдел на стомашно-чревния тракт), препоръчваната дозировка е 20 mg омепразол веднъж дневно.

Лечение на рефлукс езофагит

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Препоръчваната доза е 20 mg еднократно дневно. Болшинството пациенти се повлияват след 4-седмичен курс. За пациенти, които не са напълно излекувани след началния курс, се препоръчва повторен курс на лечение от 4 седмици.
При пациенти с тежък рефлукс езофагит омепразол се прилага в доза 40 mg еднократно дневно. Лечението обикновено е 8 седмици.

Продължително лечение на пациенти с излекуван рефлукс езофагит
Препоръчаваната доза е 10 mg веднъж дневно. При необходимост дозата може да бъде повишена до 20 mg - 40 mg еднократно дневно.

Лечение на симптоматична гастро-езофагеална рефлуксна болест
Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно, но пациентите може да се повлияят добре и от 10 mg дневно. Възможността за индивидуалната дозировка трябва да се има предвид.
При отсъствие на ефект след 4-седмично лечение с 20 mg омепразол веднъж дневно се препоръчва допълнително изследване и преоценка на лечението.

Синдром на Zollinger-Ellison
Препоръчителната начална доза е 60 mg веднъж дневно. Дозата трябва да се определя индивидуално и лечението да продължи толкова, колкото е клинично показано. При 90% от пациентите с тежко заболяване, които не са се повлияли от други видове лечение, се наблюдава добър ефект при дози от 20-120 mg дневно. При необходимост от лечение с дози над 80 mg дневно, дозата трябва да се раздели на 2 приема дневно.

Специални популации

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

Нарушена чернодробна функция
При пациенти с нарушена чернодробна функция максимална дневна доза от 10-20 mg е достатъчна (вж. точка 5.2).

Старческа възраст
Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст (вж. точка. 5.2).

Педиатрична популация

Деца на възраст над 1 година и с тегло ≥ 10 kg
Лечение на рефлукс езофагит
Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (киселини, регургитация на стомашно съдържимо)
Препоръчват се следните дозировки:

Възраст	Тегло	Дозировка
≥ 1 година	10-20 kg	10 mg еднократно дневно. При необходимост дозата може да се повиши до 20 mg еднократно дневно.
≥2 години	> 20 kg	20 mg еднократно дневно. При необходимост дозата може да се повиши до 40 mg еднократно дневно.

Лечение на рефлукс езофагит: продължителност на лечението 4-8 седмици.

Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (киселини, регургитация на стомашно съдържимо): продължителност на лечението 2-4 седмици. При отсъствие на ефект след 4 седмично лечение се препоръчва допълнително изследване и преоценка на лечението.

Деца над 4 години и юноши

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Лечение на дуоденална язва, причинена от Helicobacter pylori
Пациенти с пептични язви, причинени от инфекция с *Helicobacter pylori,* се лекуват с подходяща комбинация омепразол + антибиотици. При избора на подходяща комбинирана терапия трябва да се вземат пред вид индивидуалната поносимост на пациента, като се съобразят националната, регионалната и локалната резистентност на причинителя и терапевтичните препоръки.
Лечението трябва да се провежда под контрола на педиатър.
Препоръчаните схеми за лечение са:

Тегло	Схема на лечение
15-30 kg	Комбинация с 2 антибиотика: омепразол 10 mg + амоксицилин 25 mg/kg тегло + кларитромицин 7,5 mg/kg тегло се приемат едновременно 2 пъти дневно в продължение на 1 седмица.
31-40 kg	Комбинация с 2 антибиотика: омепразол 20 mg + амоксицилин 750 mg + кларитромицин 7,5 mg/kg тегло се приемат едновременно 2 пъти дневно в продължение на 1 седмица.
> 40 kg	Комбинация с 2 антибиотика: омепразол 20 mg + амоксицилин 1 g + кларитромицин 500 mg се приемат едновременно 2 пъти дневно в продължение на 1 седмица

<u>Начин на приложение</u>

Препоръчва се капсулите Сопрал да се приемат сутрин. Капсулите се поглъщат цели с половин чаша вода.
Капсулите не трябва да се дъвчат и да се стрива капсулното съдържимо.

За пациенти, които не могат да преглъщат Сопрал капсули и деца, които могат да пият или поглъщат полутвърда храна
Пациентите могат да отварят капсулата и да поглъщат съдържимото й с половин чаша вода, а също така и след като го смесят с леко кисела течност – напр. плодов сок или ябълково пюре, или след като го разтворят в негазирана вода. Разтворът трябва да се приема веднага (или до 30 минути от приготвянето му). Непосредствено преди да се изпие разтворът винаги трябва да се разбърква, а след изпиването му съдът трябва да се изплакне с половин чаша вода, която също да се изпие.
Като алтернативен вариант пациентите могат да смучат капсулата и да погълнат гранулите с половин чаша вода.
Обвитите ентерални гранули не трябва да се дъвчат.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, други заместени бензимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Омепразол, подобно на останалите инхибитори на протонната помпа (ИПП), не трябва да се назначава едновременно с нелфинавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При наличие на някакъв тревожен симптом, изискващ внимание (значителна, непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена) и при съмнения за стомашна язва или при съществуваща такава, трябва да се изключи вероятността за малигнизация преди започване на лечение с омепразол, тъй като лечението може да маскира симптомите и да забави диагностицирането.

Не се препоръчва едновременно приложение на атазанавир и инхибитори на протонната помпа (вж. точка 4.5). Ако се прецени, че не може да се избегне едновременното им приложение, препоръчва се лечението да се провежда под строг клиничен контрол (тестове за вирусен товар), и едновременно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

повишаване дозата на атазанавир до 400 mg и 100 mg ритонавир. Дозата на омепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Омепразол, както всички понижаващи киселинността на стомашния сок лекарства, редуцира резорбцията на витамин B_{12} (цианокобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се вземе предвид при продължителна терапия с омепразол при пациенти с дефицит на витамин B_{12} или с рискови фактори, намаляващи резорбцията на цианокобаламин.

Омепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или прекратяване на лечението с омепразол трябва да се имат предвид възможни взаимодействия с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие на омепразол с клопидогрел (вж. точка 4.5). Клиничното значение на това взаимодействие не е сигурно. Като предпазна мярка, не се препоръчва едновременното приложение на омепразол и клопидогрел.

Докладвана е тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като омепразол в продължение на най-малко три месеца, и в повечето случаи в продължение на една година. Сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, гърчове, виене на свят и камерна аритмия могат да се появят, но те могат да започнат неусетно и да бъдат пренебрегнати. При най-засегнатите пациенти хипомагнезиемията се подобрява след включването на магнезий и прекратяването на ИПП.
За пациенти, при които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), лекарите трябва да обмислят възможността за измерване нивата на магнезий преди започване на лечение с ИПП и периодично по време на лечението.

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и в продължение на дълго време (> 1 година), може да увеличат риска от фрактура на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб, предимно в напреднала възраст или при наличието на други признати рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат общия риск от фрактури с 10-40%. Част от това увеличение може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с повишен риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с настоящата клинична насока и адекватен прием на витамин D и калций.

Лечението с инхибитори на протонната помпа може слабо да повиши риска от стомашно-чревни инфекции, например причинени от *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1).

Субакутен кожен лупус еритематозус (СКЛЕ)
Инхибиторите на протонната помпа много рядко се свързват със случаи на СКЛЕ. При поява на кожни лезии, особено в участъци от кожата, изложени на пряка слънчева светлина и придружени от артралгия, пациентите трябва незабавно да се консултират с лекар, който да прецени необходимостта от прекъсване на терапията със Сопрал. Появата на СКЛЕ след приема на инхибитор на протонната помпа, може да повиши риска от появата му при приложение на други лекарствени продукти от същата група.

Влияние върху лабораторни тестове
При изследване на невроендокринни тумори могат да се наблюдават повишени нива на хромогранин А (CgA). За да се избегне това влияние лечението с омепразол трябва да се прекрати поне 5 дни преди CgA- измерването (вж.точка 5.1). Ако CgA и гастриновите нива не се нормализират след първоначалното измерване, изследването трябва да се повтори 14 дни след спирането на омепразол.

При някои деца с хронично заболяване може да се наложи продължително лечение с омепразол въпреки че не се препоръчва.

При продължително лечение, особено когато то надвишава 1 година, е необходимо редовно наблюдение на пациентите.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на омепразол върху фармакокинетиката на други активни вещества

Активни вещества с абсорбция, зависима от pH
Намалената стомашна киселинност по време на лечение с омепразол може да повиши или намали абсорбцията на активни вещества, която е зависима от pH.

Нелфинавир, атазанавир
Плазмените нива на нелфинавир и атазанавир се понижават при едновременно приложение с омепразол.
Едновременното приложение на омепразол с нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3).
При едновременно приложение омепразол (40 mg веднъж дневно) намалява средната експозиция на нелфинавир с около 40% и съответно на фармакологично активния метаболит M8 с около 75-90%. В механизма на това лекарствено взаимодействие вероятно участва и потискане на CYP2C19.
Едновременното приложение на омепразол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до съществено намаляване на експозицията на атазанавир със 75%, което не се компенсира от повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg. Едновременното приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до намаляване на експозицията на атазанавир с 30% в сравнение с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно.

Дигоксин
Едновременното приложение на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави лица води до 10% повишение на бионаличността на дигоксин. Рядко са докладвани случаи на дигоксинова интоксикация. Въпреки това, лечението на възрастни пациенти с високи дози омепразол трябва да се осъществява предпазливо. Препоръчва се повишено внимание при проследяването на пациенти, лекувани едновременно с дигоксин и омепразол.

Клопидогрел
Резултати от изследвания при здрави доброволци показват фармакокинетично (PK)/ фармакодинамично (PD) взаимодействие между клопидорел (с натоварваща доза 300 mg, последвана от поддържаща доза 75 mg дневно) и в комбинация с омепразол (в доза 80 mg перорално дневно), приеман по едно и също време с клопидогрел. То се изразява в понижена експозиция на активния метаболит на клопидогрел с 46% и намалено максимално инхибиране на тромбоцитната агрегацията (IPA) средно със 16%. От клинични проучвания и наблюдения са получени противоречиви данни относно клиничното значение на това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие по отношение на големи сърдечно-съдови инциденти. Като предпазна мярка едновременната употреба на омепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

Други активни вещества
При едновременно приложение с омепразол значително се понижава резорбцията на позаконазол, ерлотиниб, кетоконазол и итраконазол и тяхната клинична ефикасност може да бъде намалена. Едновременното приложение на омепразол с позаконазол или ерлотиниб трябва да се избягва.

Активни вещества, които се метаболизират от CYP2C19
Омепразол е умерен инхибитор на CYP2C19, негов основен метаболизиращ ензим. Метаболизмът на активни вещества, които се метаболизират от изоензим CYP2C19, може да бъде намален и следствено системната им експозиция да бъде повишена. Примери за подобни лекарства са R-варфарин и другите антагонисти на витамин К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Цилостазол
В клинично проучване върху здрави доброволци са прилагани омепразол в доза 40 mg и цилостазол. Омепразол повишава C_{max} и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, и на един от неговите активни метаболити съответно с 29% и 69%.

Фенитоин
Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин през първите 2 седмици от началото на терапията с омепразол. При промяна на дозата на фенитоин се препоръчва мониториране на плазмените му концентрации и допълнителна корекция на дозата след приключване на лечението с омепразол.

Неизвестен механизъм на лекарствени взаимодействия

Саквинавир
Едновременното приложение на омепразол и саквинавир/ритонавир предизвиква повишаване на плазмените нива на саквинавир до около 70%, с добра поносимост при HIV-инфектирани пациенти.

Такролимус
Едновременното приложение на омепразол и такролимус може да повиши серумните нива на такролимус. Препоръчва се засилен контрол на концентрацията на такролимус и на бъбречната функция (креатининов клирънс) и при необходимост да се коригира дозата на такролимус.

Метотрексат
Когато се прилага едновременно с инхибитори на протонната помпа при някои пациенти се наблюдават повишаване нивата на метотрексат. При използването на високи дози метотрексат следва да се обмисли временното спиране на приложението на омепразол.

Влияние на други активни вещества върху фармакокинетиката на омепразол

Инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4
Тъй като омепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4, активните вещества, които инхибират тези изоензими (като кларитромицин и вориконазол), могат да предизвикат повишаване на плазмените нива на омепразол чрез забавяне на метаболизма му. Едновременното приложение на вориконазол и омепразол увеличава над 2 пъти експозицията на омепразол. Тъй като високи дози омепразол се понасят добре, обикновено не е необходима корекция на дозата. При пациенти с изразено нарушение на чернодробните функции или при продължително лечение с омепразол се препоръчва корекция на дозата.

Индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4
Активни вещества, които индуцират CYP2C19 и/или CYP3A4 (като рифампицин или жълт кантарион) могат да предизвикат понижаване на плазмените нива на омепразол чрез ускоряване на метаболизма му.

Педиатрична популация
Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Анализът на резултатите от три проспективни епидемиологични проучвания (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) не показа наличие на неблагоприятни ефекти на омепразол върху протичането на бременността или върху здравето на плода. Омепразол може да се използва по време на бременност.

Кърмене

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Омепразол се излъчва в кърмата, но е малко вероятно да окаже влияние върху кърмачето при използване в терапевтични дози.

Фертилитет
Проведените изследвания с рацемичната смес омепразол, приложена перорално при животни, не показват ефект по отношение фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Сопрал да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Възможно е лекарството да предизвика нежелани лекарствени реакции като замайване и зрителни нарушения (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат предупредени при поява на тези реакции да не шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са класифицирани по честота и според системно-органния клас (СОК). Категориите по честота се дефинират като: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 и <1/10), нечести (≥ 1/1 000 и <1/100), редки (≥ 1/10 000 и <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

СОК/честота	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки:	Левкопения, тромбоцитопения
Много редки:	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки:	Реакции на свръхчувствителност, напр.треска, ангиоедем и анафилактични реакции/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки:	Хипонатриемия
С неизвестна честота:	Хипомагнезиемия; тежката хипомагнезиемия може да доведе до хипокалциемия. Хипомагнезиемията може да е свързана с хипокалиемия.
Психични нарушения	
Нечести:	Безсъние
Редки:	Тревожност, объркаост, депресия
Много редки:	Агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезии, сънливост
Редки:	Нарушение 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, запек, диария, метеоризъм, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)

Редки:	Сухота в устата, стоматит, стомашно-чревна кандидоза
С неизвестна честота:	Микроскопичен колит
Хепато-билиарни нарушения	
Нечести:	Повишаване на чернодробните ензими
Редки:	Хепатит с или без жълтеница
Много редки:	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
Редки:	Алопеция, фотосенсибилизация
Много редки:	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематозус (вж. т.4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести:	Фрактура на бедрената кост, китката или гръбначния стълб
Редки:	Артралгия, миалгия
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:	Засилено потоотделяне

Педиатрична популация

Безопасното приложение на омепразол е оценено при общо 310 деца на възраст от 0 до 16 години с киселинно-обусловени заболявания. Има ограничени данни за безопасността при продължително приложение на продукта при 46 деца на поддържащо лечение с омепразол от клинично проучване за лечение на тежък ерозивен гастрит с максимална продължителност 749 дни. Като цяло, профилът на нежеланите лекарствени реакции при деца и възрастни е еднакъв, включително и при дългосрочно лечение. Липсват данни за ефектите при продължителна употреба 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. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1303 София, тел: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Информацията за ефектите при предозиране с омепразол при хора е ограничена. В литературата са описани случаи на прием в дози до 560 mg и има единични съобщения за еднократни перорални дози до 2 400 mg омепразол (120 пъти над обичайно препоръчителните терапевтични дози). Съобщава се за гадене, повръщане, замаяност, болки в корема, диария и главоболие при предозиране с омепразол. Описват се и единични случаи с апатия, депресия и обърканост.

Симптомите, описани във връзка с предозиране с омепразол, са преходни и не се съобщава за сериозни последствия. Степента на елиминиране остава непроменена при високи дози. Ако е необходимо се провежда симптоматично лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02BC01

Механизъм на действие
Омепразол, рацемична смес на два енантиомера, намалява стомашната киселинна секреция чрез високоселективен механизъм на действие. Той е специфичен, бързо действащ инхибитор на киселинната помпа в париеталните клетки и осигурява контрол чрез обратимо инхибиране на стомашната киселинна секреция при еднократен дневен прием.
Омепразол е слаба основа, която се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на интрацелуларните каналчета на париеталните клетки, където инхибира ензима H^+/K^+ АТФ-аза – киселинна помпа. Ефектът върху крайния етап на процеса на образуването на стомашната киселина е дозозависим и отговаря за високо ефективното инхибиране както на базалната, така и на стимулираната киселинна секреция, независимо от вида на стимулацията.

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

Ефекти върху киселинната стомашна секреция
Пероралният прием на омепразол веднъж дневно осигурява бързо и ефективно инхибиране на дневната и нощна киселинна стомашна секреция, като максималният ефект се достига до 4 дни от лечението. Омепразол, приложен в доза 20 mg, поддържа средно намаление с най-малко 80% на 24-часовата интрагастрална киселинност при пациенти с дуоденална язва, като средното намаление на максималната киселинна продукция след стимулиране с пентагастрин е около 70% 24 часа след приема.

Пероралният прием на омепразол в доза 20 mg поддържа стомашното pH ≥ 3 в продължение средно на 17 часа от 24-часовия период при пациенти с дуоденална язва.

Като следствие от понижената киселинна секреция при пациенти с гастроезофагеална рефлуксна болест омепразол редуцира/нормализира киселинността в хранопровода дозозависимо.
Потискането на киселинната секреция е свързано с площта под кривата на зависимостта на плазмените концентрации на омепразол от времето (AUC), а не реалните (фактическите) плазмени концентрации в даден момент.

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

Ефект върху H. pylori
H. pylori е свързван с развитието на пептична язва – както дуоденална, така и стомашна и е важен фактор за развитието на гастрит.
H. pylori заедно с образуваната киселина в стомаха 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 развитие на рак на стомаха.
Ерадикацията на *H. pylori* с омепразол и антимикробни продукти е свързана с висока честота на епителизиране и дългосрочна ремисия на пептичната язва.
Изпитвани са двойни комбинации, като е установено, че те са по-слабо ефикасни от тройните комбинации. Двойните терапевтични комбинации могат да се прилагат, когато лечението с която и да е тройна комбинация не може да се проведе поради свръхчувствителност.

Други ефекти, свързани с потискане на киселинната секреция
По време на продължително лечение се съобщава за малко по-висока честота на поява на стомашни жлезисти кисти. Тези промени са физиологично последствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, доброкачествени са и изглежда са обратими.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Намалената стомашна киселинност в резултат на различни фактори, включително прилагането на инхибитори на протонната помпа, повишава броя микроорганизми, нормално обитаващи стомашно-чревния тракт. Лечението с лекарства, понижаващи киселинността, може да доведе до леко покачване на риска от стомашно-чревни инфекции - като причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*.

По време на лечението с антисекреторни лекарствени продукти в отговор на намалената киселинна секреция се повишават серумният гастрин и хромогранин А (CgA).
Повишеното CgA ниво може да влияе върху изследванията при невроендокринни тумори.
Литературни данни сочат, че инхибиторът на протонната помпа трябва да бъде спрян от 5 до 14 дни преди измервнията на CgA. Това е необходимо, за да могат евентуално повишените вследствие лечение с ИПП нива на CgA да се нормализират.

Повишен брой на ECL клетки, свързан вероятно с повишени серумни нива на гастрин, е наблюдаван при някои пациенти (възрастни и деца) по време на продължително лечение с омепразол. Тези находки не са от определено клинично значение.

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 степента на езофагит в 90% от случаите и значимо е намалил симптомите на рефлукс. В просто сляпо изпитване на деца на възраст от 0 до 24 месеца с клинично диагностицирана гастроезофагеална рефлуксна болест, са лекувани с омепразол в доза 0,5; 1 и 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
Заключението 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 4 и повече години с гастрит: ерадикация на *H. pylori* – 74,2% (23/31 пациенти) за омепразол + амоксицилин + кларитромицин, спрямо 9,4% (3/32 пациенти), лекувани с 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 е неустойчив в кисела среда и се прилага в капсули, под формата на устойчиви на стомашния сок гранули. Абсорбира се бързо - максимални плазмени концентрации се достигат след 1-2 часа. Абсорбцията е в тънките черва и обикновено приключва за 3-6 часа. Бионаличността на омепразол след еднократна доза е около 40 %. След многократно приложение веднъж дневно, бионаличността се увеличава до около 60%. Едновременното приемане на храна не оказва влияние върху бионаличността му.

Разпределение
Омепразол се свързва с плазмените протеини до 97%. Обемът на разпределение при здрави доброволци е приблизително 0,3 l/kg.

Биотрансформация
Метаболизира се изцяло от системата на цитохром P450 (CYP). Основният метаболизъм зависи от полиморфно изразения CYP2C19, отговорен за образуването на главния метаболит в плазмата – хидроксиомепразол. В допълнение метаболизмът зависи от друга специфична изоформа, CYP3A4, която участва в образуването на омепразол сулфон. Като резултат от високия афинитет на омепразол към CYP2C19 са възможни конкурентна инхибиция и лекарствени взаимодействия на ниво метаболизъм с други субстрати на CYP2C19. Поради ниския афинитет към CYP3A4 омепразол не

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

може да инхибира метаболизма на други субстрати на CYP3A4. В допълнение, омепразол не инхибира основните ензими от системата на CYP.

При приблизително 3% от населението на бялата раса и 15-20% от азиатското население липсва ензимът CYP2C19 и заради това те са наречени бавни метаболизатори. При такива индивиди метаболизмът на омепразол вероятно се катализира от CYP3A4. След продължително прилагане на омепразол в доза 20 mg веднъж дневно, средната AUC е била 5 до 10 пъти по-висока при бавните метаболизатори в сравнение с лица с функционален CYP2C19 ензим (бързи метаболизатори). Средните пикови плазмени концентрации са също по-високи от 3 до 5 пъти. Тези констатации не се отразяват на дозировката на омепразол.

Елиминиране
Елиминационният плазмен полуживот на омепразол обикновено е по-кратък от 1 час, както след еднократен перорален прием, така и след многократно приложение. Омепразол не показва тенденция към кумулиране при еднократен прием дневно. Омепразол се екскретира под формата на метаболити, като 80% от метаболитите се екскретират с урината, а останалите - с фецеса, главно като резултат от екскреция с жлъчката.

Линейност/нелинейност
При многократен прием AUC на омепразол се увеличава. Повишението 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 първото преминаване през черния дроб и системния клирънс, дължащи се вероятно на инхибирането на CYP2C19 от омепразол и метаболитите му (напр. от сулфон).
Метаболитите на омепразол не оказват значим ефект върху киселинната секреция.

Специални популации

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

Нарушена бъбречна функция
При тези пациенти фармакокинетиката на омепразол, включително системната бионаличност и скоростта на елиминиране, остават непроменени.

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

Педиатрична популация
Ограничените данни за деца на възраст над 1 година показват, че в препоръчителната дозировка фармакокинетиката е подобна на тази 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

Наблюдавани са хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди при плъхове, третирани с омепразол през целия им живот или подложени на частична фундектомия. Тези промени се дължат на продължителната хипергастринемия вследствие инхибирането на киселинността. Сходни резултати са получени и след приложение на H_2-рецепторни антагонисти, инхибитори на протонната помпа и частична фундектомия. Следователно, тези промени не са резултат на прякото въздействие на отделното лекарство.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:
захароза
царевично нишесте
натриев лаурилсулфат
безводен динатриев фосфат
манитол
хидроксипропилметилцелулоза
макрогол 6000
талк
полисорбат 80
титанов диоксид
метакрилова киселина – етилакрилат (1:1)

Капсулна обвивка:
индигокармин (E132)
титанов диоксид (E171)
желатин

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

7 стомашно-устойчиви твърди капсули в блистер от твърдо, бяло, непрозрачно PVC/алуминиево фолио; по 4 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 9700217

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

21.05.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2017 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *