

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20020259
Разрешение №	66398 28-08-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пробитор 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди  
Probitor 20 mg gastro-resistant capsules, hard

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пробитор съдържа 20 mg омепразол (*omeprazole*).

Помощно вещество с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 0,76 mg (0,033 mmol) натрий в една твърда стомашно-устойчива капсула.

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда - непрозрачна бяла капсула с надпис OM 20.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- дуоденална язва
- стомашна язва
- рефлукс-езофагит
- поддържащо лечение на рефлукс-езофагит за профилактика на рецидив
- синдром на Zollinger-Ellison
- лечение на стомашни и дуоденални язви, свързани с употребата на НСПВС за профилактика на рецидив
- симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест
- в комбинация с подходящи антибактериални лекарствени продукти за ерадикация на *H. pylori* при пациенти с *H. pylori* асоциирана пептична язва (виж точка 4.2.)

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дуоденална язва:

Обичайната дозировка е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 2-4 седмици.

##### Стомашна язва:

Обичайната дозировка е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 4-(6)-8 седмици.

##### Рефлукс-езофагит:

Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 4-8 седмици.

##### Забележка:

В отделни случаи на дуоденална язва, стомашна язва и рефлукс-езофагит дозировката на омепразол може да бъде повишена до 40 mg омепразол веднъж дневно.



Монотерапия с омепразол при дуоденални и стомашни язви трябва да се използва само при пациенти, при които не е показана ерадикация на *H. pylori*.

Деца на възраст над 2 години с тежък рефлукс-езофагит:

Клиничният опит при деца е ограничен. Омепразол трябва да бъде използван само при деца с тежък рефлукс-езофагит, резистентен на други терапевтични средства.

Лечението трябва да се назначи от педиатър в болнично отделение.

За оптимален терапевтичен резултат могат да бъдат проведени продължително измерване на рН и генотипизиране (относно CYP 2C19), ако е уместно.

Препоръчителни са следните дозировки:

При тегло от 10 до 20 kg: 10 mg/ден.

При тегло над 20 kg: 20 mg/ ден (приблизително 1 mg/kg/ден).

Продължителността на лечението е обикновено 4 до 8 седмици и не трябва да надвишава 12 седмици, поради липсата на данни от продължителна употреба при тази възрастова група.

Поддържащо лечение на рефлукс-езофагит за профилактика на рецидив:

Обичайната доза е 10-20 mg, в зависимост от клиничния резултат.

Zollinger-Ellison синдром:

Дозировката трябва да бъде определена индивидуално и пациентът да бъде под наблюдение от специалист докато има клинични индикации. Препоръчителната начална доза е 60 mg веднъж дневно. При назначена дозировка от 80 mg дневно, тя трябва да бъде разделена в два приема. При пациентите със синдром на Zollinger-Ellison няма ограничения в продължителността на лечението.

Лечение на стомашни и дуоденални язви, свързани с употреба на НСПВС:

Обичайната дозировка е 20 mg дневно. Продължителността на лечението е от 4 до 8 седмици.

Поддържащо лечение на стомашни и дуоденални язви, свързани с употреба на НСПВС, за профилактика на рецидив:

Обичайната доза е 20 mg дневно.

Симптоматично лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест:

Обичайната дозировка е 10-20 mg дневно, в зависимост от клиничния отговор.

Продължителността на лечението е 2-4 седмици.

Ако пациентът не чувства подобрение в симптоматиката след 2 седмици лечение, трябва да бъдат направени допълнителни изследвания.

Ерадикация на *Helicobacter pylori*:

Пациенти с гастро-дуоденални язви, в резултат на инфекция с *H. pylori*, трябва да бъдат третираны с подходяща комбинация от антибиотици в съответни дозови режими. Изборът на терапия трябва да се основава на поносимостта на пациента и терапевтичните препоръки.

Използват се следните комбинации:

- омепразол 20 mg, амоксицилин 1000 mg, кларитромицин 500 mg, всички по 2 пъти дневно
- омепразол 20 mg, кларитромицин 250 mg, метронидазол 400-500 mg, всички по 2 пъти дневно

Продължителността на лечението за ерадикация е 1 седмица. За да се избегне развитие на резистентност, лечението не трябва да се съкращава. При пациенти с активна язва може да се удължи лечението като монотерапия с омепразол според дозировките и продължителността, дадени по-горе.

Комбинираната терапия, включваща метронидазол не трябва да бъде пръв избор, поради карциногенния потенциал. Прилагането на метронидазол трябва да бъде ограничено до кратки периоди, по-кратки от 10 дни.

Специални популации



*Старческа възраст (>65 години):*

Не е необходима корекция на дозировката при тази група пациенти (виж т.5.2).

*Нарушена бъбречна функция:*

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция (виж т.5.2).

Нарушена чернодробна функция:

При пациенти с нарушена чернодробна функция дневна доза от 10-20 mg може да бъде достатъчна виж (т.5.2). Максималната дневна доза не трябва да надвишава 20 mg, поради вероятност от повишаване на бионаличността и удължаване на времето на полуживот при тези пациенти.

Стомашно-устойчивите капсули трябва да бъдат поглъщани цели с достатъчно количество течност (напр. чаша вода) преди хранене (напр. преди закуска или вечеря) или на празен стомах.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към омепразол, към заместени бензимидазоли или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Омепразол подобно на други инхибитори на протонната помпа не трябва да се прилага едновременно с нелфинавир (вижте точка 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

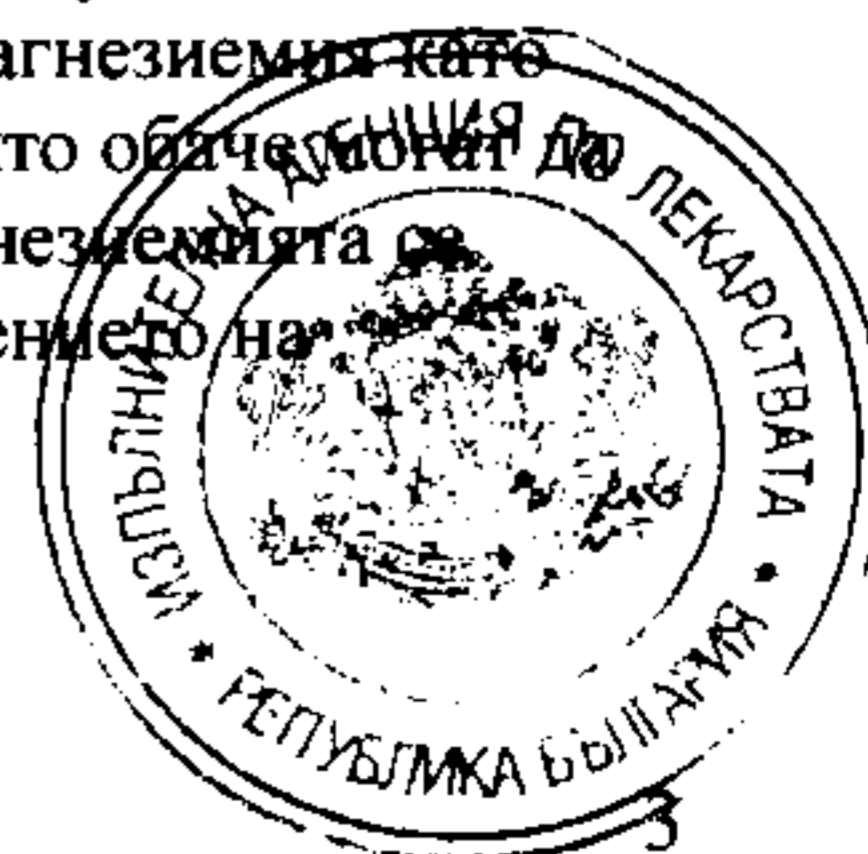
При наличие на алармиращи симптоми (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло, чести повръщания, дисфагия, хематемеза или мелена) или при съмнение или наличие на стомашна язва, трябва да се изключи злокачественост, тъй като лечението може да облекчи оплакванията и да забави диагнозата.

Едновременната употреба на атазанавир с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва (вижте точка 4.5). Ако се прецени, че комбинирането на атазанавир с инхибитор на протонната помпа не може да се избегне, се препоръчва клинично наблюдение отблизо (напр. определяне на вирусния товар) заедно с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир, а дозата от 20 mg омепразол не трябва да се надвишава.

Омепразол подобно на всички лекарства, понижаващи киселинността, може да намали абсорбцията на витамин В12 (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се съобразява при пациенти с намалени запаси в организма или с рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при продължителна терапия.

Омепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване и при завършване на лечение с омепразол трябва да се има предвид вероятността от взаимодействия с други лекарства, метаболизиращи от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вижте точка 4.5). Клиничното значение на това взаимодействие не е ясно. Като предпазна мярка трябва да се избягва едновременната употреба на омепразол и клопидогрел.

Докладвана е тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа като омепразол в продължение на най-малко три месеца и в повечето случаи в продължение на година. Възможно е да настъпят сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, гърчове, замаяност и вентрикуларна аритмия, които обикновено започват скрито и да бъдат пренебрегнати. При повечето пациенти хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и прекратяване на приложението на инхибитор на протонната помпа.



При пациенти, за които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа заедно с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да обмислят измерване на нивата на магнезий преди започване на лечението с инхибитор на протонната помпа и периодично по време на лечението.

Тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра, генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са докладвани съответно като много редки или редки при лечение с омепразол.

Инхибиторите на протонната помпа, особено когато са прилагани във високи дози и за продължителни периоди (>1 година) могат да увеличат умерено риска от фрактура на бедрената кост, китката и гръбначния стълб, главно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания предполагат, 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 риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с актуалните клинични ръководства и да приемат достатъчно витамин D и калций.

При някои деца с хронични заболявания може да се налага дългосрочно лечение, макар че това не се препоръчва.

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции като инфекции със *Salmonella*, *Campylobacter* както и *Clostridium difficile* при хоспитализирани пациенти (виж точка 5.1).

Както при всяко продължително лечение, особено продължаващо повече от една година, пациентът трябва да бъде под редовно наблюдение.

#### Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Пробитор. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

#### Бъбречно увреждане

Наблюдаван е остър тубулоинтерстициален нефрит (TIN) при пациенти, приемащи омепразол, който може да възникне по всяко време в хода на терапия с омепразол (вж. точка 4.8). Острият тубулоинтерстициален нефрит може да прогресира до бъбречна недостатъчност. Приемът на омепразол трябва да се преустанови при съмнение за TIN и трябва да се започне своевременно подходящо лечение.

#### 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 омепразол 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.

Този лекарствен продукт съдържа захароза и натрий



Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция или ензимна глюкозо-изомалтозна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Ефекти на омепразол върху фармакокинетиката на други активни вещества

##### Активни вещества с рН-зависима абсорбция

Намалената стомашна киселинност по време на лечебния курс с омепразол може да повиши или понижи абсорбцията на активни вещества с рН-зависима стомашна абсорбция.

##### *Нелфинавир, атазанавир*

Плазмените нива на нелфинавир и атазанавир се понижават при едновременна употреба с омепразол.

Едновременната употреба на омепразол с нелфинавир е противопоказана (вижте точка 4.3). Едновременната употреба на омепразол (40 mg дневно) понижава средната експозиция на нелфинавир с около 40 % като средната експозиция на фармакологично активния метаболит М8 е намалена с около 75-90 %. Взаимодействието може също да се дължи на инхибицията на CYP2C19.

Едновременното приложение на омепразол с атазанавир не се препоръчва (вижте точка 4.4).

Едновременният прием на омепразол (40 mg веднъж дневно) и атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg от здрави доброволци е довел до 75 % понижение на експозицията на атазанавир. Увеличаването на дозата атазанавир до 400 mg не успява да компенсират ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременният прием на омепразол (20 mg дневно) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg от здрави доброволци е довел до приблизително 30 % намаляване на експозицията на атазанавир подобно на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно.

##### *Дигоксин*

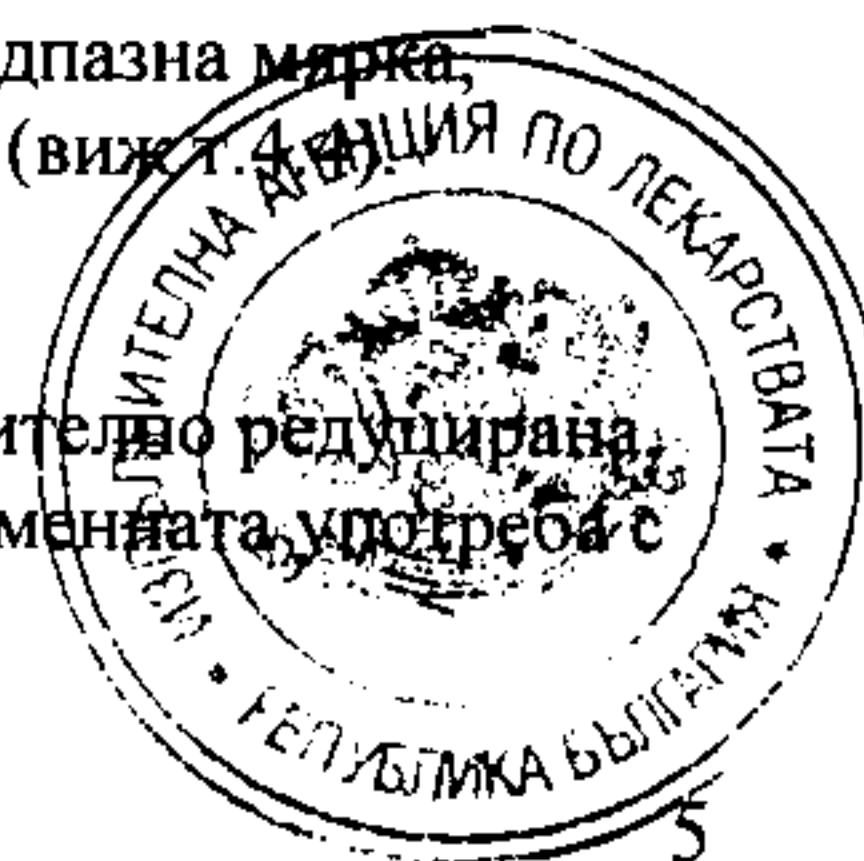
При едновременна употреба на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин от здрави доброволци бионаличността на дигоксин се повишава с 10 %. Рядко се съобщава за токсичност от страна на дигоксин. Въпреки това е необходимо внимание, когато на пациенти в напреднала възраст се предписва омепразол във високи дози. Терапевтичният мониторинг на дигоксин в такива случаи трябва да бъде засилен.

##### *Клопидогрел*

Резултатите клинично проучване са показали фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg поддържаща доза дневно) и омепразол (80 mg по същото време заедно с клопидогрел), което е довело до намаляване на експозицията на активния метаболит на клопидогрел с 46 % и понижено максимално инхибиране (индуцирано от АДФ) на агрегацията на тромбоцитите средно с 16%. От обсервационни и клинични проучвания са съобщени недостатъчно данни за клиничните последици на това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие на омепразол по отношение на значими сърдечно-съдови инциденти. Като предпазна мярка, едновременната употреба на омепразол и клопидогрел трябва да се избягва (вижте точка 4.4).

##### *Други активни вещества*

Абсорбцията на позаконазол, ерлотиниб, кетоназол и итраконазол е значително редуцирана поради което клиничната им ефективност може да бъде нарушена. Едновременната употреба с позаконазол и ерлотиниб трябва да се избягва.



### Активни вещества, метаболизиращи от CYP2C19

Омепразол е умерен инхибитор на CYP2C19, който е основният метаболизиращ го ензим. Затова метаболизмът на едновременно приемани активни вещества, които също са метаболизиращи от CYP2C19, може да бъде понижен и системната експозиция на тези субстанции да се повиши. Примери на такива лекарства са R-варфарин и други антагонисти на витамин К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

### Цилостазол

В кръстосано клинично проучване омепразол в доза 40 mg, прилаган на здрави доброволци, е довел до повишаване на  $C_{max}$  и AUC на цилостазол съответно с 18 % и с 26 %, а на един от неговите активни метаболити със съответно 29 % и 69 %.

### Фенитоин

През първите две седмици след започване на терапия с омепразол се препоръчва мониториране на плазмените концентрации на фенитоин и в случай, че е направена корекция на дозата на фенитоин, след приключване на лечението с омепразол трябва да се направи повторно мониториране и последващо коригиране на дозата на фенитоин.

### Неизвестен механизъм

#### Саквинавир

Едновременният прием на омепразол със саквинавир/ритонавир води до повишени плазмени нива с приблизително 70 % за саквинавир, свързано с добра поносимост при HIV-инфектираните пациенти.

#### Такролимус

Съобщено е, че едновременният прием с омепразол повишава серумните нива на такролимус. Необходимо е засилено наблюдение на концентрациите на такролимус, както и на бъбречната функция (креатининов клирънс) и ако е необходимо, се прави корекция на дозата на такролимус.

#### Метотрексат

При едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа, се съобщава за повишени нива на метотрексат при някои пациенти. При употреба на високи дози метотрексат може да е необходимо временно спиране на приложението на омепразол.

### Ефект на други активни вещества върху фармакокинетиката на омепразол

#### Инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Тъй като омепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4, активните субстанции, които инхибират CYP2C19 или CYP3A4 (като кларитромицин и вориконазол), могат да доведат до повишени серумни нива на омепразол поради снижаване на степента на метаболизиране на омепразол. Едновременният прием на вориконазол води до повече от двукратно повишение на експозицията на омепразол. Тъй като високите дози омепразол се понасят добре, обикновено не се налага корекция на дозата. Независимо от това при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и в случаите, когато се налага продължителна терапия, трябва да се обсъди корекция на дозата.

#### Индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Активните вещества, за които е известно, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4 или и двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион), могат да доведат до понижени серумни нива на омепразол поради усиления му метаболизъм.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност



Резултатите от три проспективни епидемиологични проучвания (повече от 1 000 експонирани) разкриват липса на нежелани ефекти на омепразол върху бременността или здравето на плода/новороденото. Омепразол може да се прилага при бременни.

#### Кърмене

Омепразол се екскретира през майчиното мляко, но няма вероятност да оказва ефект върху кърмачето, когато е приет в лечебни дози.

#### Фертилитет

Проучвания при животни с рацемични смеси омепразол, прилагани през устата, не показват ефекти по отношение на фертилитета.

### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Омепразол не оказва ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Могат да възникнат нежелани лекарствени реакции като замаяност и зрителни нарушения (вижте точка 4.8). Ако са засегнати, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

#### Обобщен профил на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (при 1-10 % от пациентите) са главоболие, коремна болка, запек, диария, газове и гадене/повръщане.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра, генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), са докладвани при лечение с омепразол (виж т.4.4).

#### Списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани при клиничните проучвания и постмаркетинговите наблюдения на омепразол. Нито една от тях не е дозозависима.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и по системно-органични класове. Честотата се дефинира както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органичен клас/честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Редки:	Левкопения, тромбоцитопения
Много редки:	Агранулоцитоза, панцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Редки:	Реакции на свръхчувствителност, напр. повишена температура, ангиоедем и анафилактична реакция/шок
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Редки:	Хипонатриемия
С неизвестна честота:	Хипомагниемия; Тежката хипомагниемия може да доведе до хипокалциемия. Хипомагниемията може също да бъде свързана с хипокалиемия.
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	Инсомния
Редки:	Възбуда, объркване, депресия
Много редки:	Агресивност, халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>	



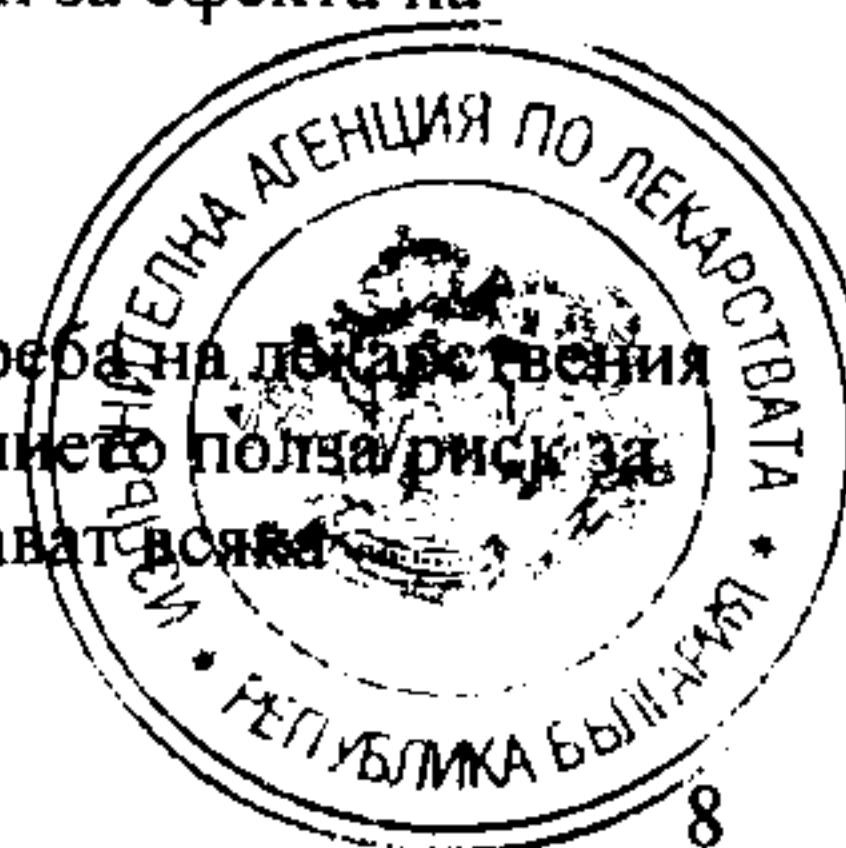
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезии, сомнолентност
Редки:	Промени във вкуса
<b>Нарушения на очите</b>	
Редки:	Замъглено зрение
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести:	Вертиго
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Редки:	Бронхоспазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести:	Коремна болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
Редки:	Сухота в устата, стоматит, гастро-интестинална кандидоза, Микроскопичен колит
Много редки:	Диспепсия
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Нечести:	Повишени стойности на чернодробните ензими
Редки:	Хепатит със или без жълтеница
Много редки:	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с предхождащо чернодробно заболяване
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести:	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
Редки:	Алоpecia, фоточувствителност, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Много редки:	Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (TEN)
С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4).
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Нечести:	Фрактури на бедрената кост, китката или гръбначния стълб
Редки:	Артралгия, миалгия
Много редки:	Мускулна слабост
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Редки:	Тубулоинтерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Много редки:	Гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести:	Общо неразположение, периферни отоци
Редки:	Засилено изпотяване

#### Педиатрична популация

Безопасността на омепразол е оценена при общо 310 деца на възраст от 0 до 16 години със заболявания, свързани с ацидитета. Съществуват ограничени данни за дългосрочната безопасност в клинично проучване при 46 деца, които са получавали поддържаща терапия с омепразол поради тежък ерозивен езофагит в продължение на 749 дни. Профилът на нежеланите лекарствени реакции в общи линии е подобен на този при възрастни както при краткосрочно, така и при продължително лечение. Няма дългосрочни данни за ефекта на лечението с омепразол върху растежа и развитието през пубертета.

#### 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Информацията за ефекта на предозиране с омепразол при хора е ограничена. В литературата са описани дози до 560 mg и има единични съобщения за случаи, когато еднократните перорални дози са достигнали 2 400 mg омепразол (120-кратно надвишаващо обичайната препоръчвана доза). Съобщава се за гадене, повръщане, замаяност, коремна болка, диария и главоболие. В единични случаи е съобщено за апатия, депресия и объркване.

Описаните симптоми са били преходни и не е съобщено за сериозни усложнения. Скоростта на елиминация е останала непроменена (кинетика от първи порядък) при високите дози. Лечението при предозиране, ако е необходимо, е симптоматично.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен инхибитор на протонната помпа, заместен бензимидазол, АТС код: A02BC01

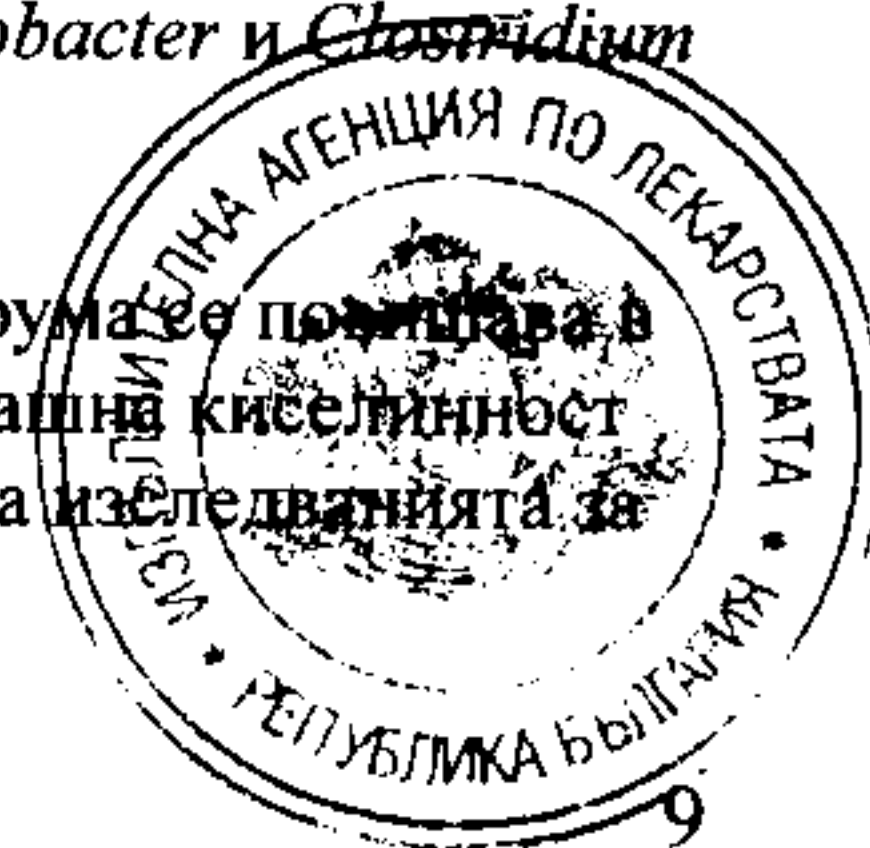
Омепразол е инхибитор на стомашната протонна помпа, т.е. той инхибира директно и дозозависимо ензима  $H^+$ ,  $K^+$ -аденозинтрифосфатаза, който е отговорен за секрецията на стомашна киселина от париеталните клетки в стомаха. Благодарение на това селективно вътреклетъчно действие, което е независимо от други мембранно свързани рецептори (като хистаминовите  $H_2$ , мускариновите  $M_1$  или гастринергичните рецептори), омепразол е отделен в самостоятелна група инхибитори, които блокират крайната фаза в секрецията на киселина. В резултат на този механизъм на действие, омепразол води до инхибиране както на базалната, така и на стимулираната секреция на киселина, независимо от типа на стимулиране. По този начин омепразол повишава рН-стойността и намалява количеството на секретирана стомашна киселина. Като слаба база, омепразол кумулира в киселата среда на париеталните клетки и се активира само след протониране и преобразуване.

В кисела среда при  $pH < 4$ , протонирания омепразол се превръща в омепразол сулфенамид, който е активното вещество. В сравнение с омепразол базата, омепразол сулфенамид остава в клетката по-продължително време (виж т. 5.2. Фармакокинетични свойства). Достатъчно ниска рН-стойност се намира само в стомашните париетални клетки, това обяснява високата специфичност на омепразол. Всъщност омепразол сулфенамид е този, който се свързва с ензима и инхибира неговата активност.

Когато ензимната система е инхибирана, рН-стойността нараства и вследствие по-малко омепразол се натрупва или се преобразува в стомашните париетални клетки. Следователно, кумулирането на омепразол се регулира на принципа на обратната връзка.

Понижената стомашна киселинност в резултат на фактори, включително инхибитори на протонната помпа, увеличава броя на бактериите, които нормално се откриват в стомашно-чревния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции като инфекции със *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

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.

Леко до умерено повишаване на ентерохромафин-подобните клетки се наблюдава при продължителна употреба. Карциноиди, открити при експерименталните проучвания при животни, досега не са открити при хора.

Повечето данни от контролирани рандомизирани клинични проучвания показват, че при прилагане на омепразол 20 mg два пъти дневно в комбинация с два антибиотика в продължение на 1 седмица се достига > 80 % ерадикация на *H.pylori* при пациенти с гастро-дуоденални язви. Както се очаква, при пациенти с първично резистентни към метронидазол *H.pylori* изолати се наблюдава значително по-ниска степен на ерадикация. Ето защо трябва да се вземе предвид местната информация за разпространение на резистентността и националните препоръки при избор на подходящ терапевтичен режим. Освен това, при пациенти с упорити инфекции трябва да се има предвид възможността за развитие на вторична резистентност (при пациенти с първична чувствителност на бактериалните щамове) при нов терапевтичен режим. Клиничните данни показват, че след успешна ерадикация при пациенти с пептична язва, рецидивите на дуоденални язви и на по-вероятните стомашни язви са изключително редки в сравнение със случаите без провеждано антибактериално лечение.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Омепразол не е стабилен в кисела среда и се прилага под формата на стомашно-устойчиви гранули в твърди желатинови капсули. Резорбира се в тънките черва.

Максимални плазмени концентрации на омепразол се достигат за 1 до 3 часа след приложението. Плазменият полуживот е около 40 минути и тоталния плазмен клирънс е 0,3 до 0,6 l/min. При малък брой пациенти (CYP2C19 бавни метаболитатори) се наблюдава намалено елиминиране на омепразол. В тези случаи, елиминационния полуживот може да бъде около 3 пъти по-дълъг от нормалните стойности и площта под кривата концентрация-време (AUC) може да се увеличи до 10 пъти.

### Разпределение

Обемът на разпределение на омепразол в тялото е относително малък (0,3 l/kg телесно тегло) и съответства на този в екстрацелуларната течност. Свързването с плазмените протеини е около 95 %.

Омепразол кумулира като слаба база в киселата среда на интрацелуларната каналчеста система на париеталните клетки. В тази кисела среда омепразол се протонира и се превръща в активното вещество омепразол сулфенамид. Активното вещество се свързва ковалентно към стомашната протонна помпа (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаза) на секреторната повърхност на стомашната париетална клетка и инхибира нейната активност. Затова времето на инхибиране на киселинната секреция е значително по-дълго от периода, в който омепразол-база присъства в плазмата. Степента на инхибиране на киселинната секреция е пряко свързана с AUC, но не и с плазмените концентрации в даден момент.

### Биотрансформация и елиминиране

Омепразол се метаболизира изцяло, главно в черния дроб от CYP2C19. При малък процент пациенти с функционална недостатъчност на CYP2C19 елиминирането на омепразол е потиснато. В плазмата са открити сулфон, сулфид и хидроксиомепразол. Тези метаболити нямат значителен ефект върху киселинната секреция. Около 20 % от приетата доза се екскретира с фецеса, а останалите 80 %- с урината като метаболити. Двата главни уринни метаболита са хидроксиомепразол и съответстващата карбоксилна киселина.



При пациенти с бъбречни нарушения кинетиката на омепразол е много близка до тази на здрави индивиди. Но, тъй като бъбречното елиминиране е най-важният път за екскреция на метаболитите на омепразол, скоростта на елиминиране е намалена в съответствие със степента на бъбречно увреждане. Ако омепразол се приема еднократно дневно, кумулирането може да се избегне.

Бионаличността на омепразол при пациенти в старческа възраст е леко повишена, скоростта на елиминиране- леко понижена. Но индивидуалните стойности са много близки до тези на здравите млади индивиди и няма причини за намалена поносимост при пациенти в старческа възраст, приемащи нормални дози омепразол.

След интравенозно приложение на 40 mg омепразол за 5 дни, абсолютната бионаличност се повишава до 50 %, това се обяснява с намаления чернодробен клирънс поради насищане на CYP2C19 изоензима.

При пациенти с хронично чернодробно заболяване клирънса на омепразол е намален и плазменият полуживот може да се удължи до приблизително 3 часа. Тогава бионаличността може да бъде повече от 90 %. Омепразол в дозов режим от 20 mg веднъж дневно за 4 седмици се понася добре и не се наблюдава кумулиране на омепразол или негови метаболити.

Бионаличността при единична перорална доза е приблизително 35 %. При многократно приложение бионаличността се повишава до около 60 %. При пациенти с ограничена чернодробна функция може да се повиши до над 90 % поради намален first pass ефект.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни от проведените проучвания на хронична токсичност, показващи някакви неизвестни досега нежелани реакции, които могат да се проявят при хора.

Наблюдавани са хиперплазия на стомашните ентерохромафин – подобни клетки и карциноиди при продължително проучване при плъхове, третирани с омепразол или предразположение към частична фундектомия. Тези промени са в резултат на продължителна хипергастринемия вследствие потискане секрецията на киселина.

При проучвания на мутагенност (*in vitro* и *in vivo*) не са установени данни от клинична значимост.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза,

Талк

Титанов диоксид (E 171)

Динатриев фосфат дихидрат,

Метакрилова киселина-етилакрилат съполимер (1:1)

Натриев додецилсулфат

Полисорбат 80

Триетилов цитрат

Захароза

Царевично нишесте,

Желатин,

Пречистена вода

Черно печатарско мастило (ТЕК SW-9008, състоящо се от шеллак, етилов алкохол, изопропилов алкохол, пропиленгликол, N-бутилов алкохол, амониев хидроксид, калиев хидроксид, вода и черен железен оксид (E 172)).



## **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

## **6.3 Срок на годност**

48 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.  
Съхранявайте банката добре затворена.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE банки с капачка на винт (съдържаща десикант).  
Банки със 7, 14, 28, 30 или 100 стомашно-устойчиви капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, 10 Biochemiestrasse, A-6250 Kundl, Австрия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg.No: 20020259

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

Първо РУ: 21.03.2002  
Подновяване на РУ: 20.12.2007

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2024

