

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Омепразол Акорд 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули  
Omeprazole Accord 20 mg gastro-resistant capsules,

Омепразол Акорд 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули  
Omeprazole Accord 40 mg gastro-resistant capsules, hard

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Код на продукта
Класиф. Рег. № 2014/20/21
Издание № 1 - 25703-7, 02-04-2014
Сборник №

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Омепразол Акорд 20 mg: Всяка стомашно-устойчива капсула съдържа 20 mg омепразол (*omeprazole*).

Омепразол Акорд 40 mg: Всяка стомашно-устойчива капсула съдържа 40 mg омепразол (*omeprazole*).

### Помощни вещества с известно действие:

20 mg: Всяка стомашно-устойчива капсула съдържа 7,9 mg безводна лактоза и приблизително 149,6 mg захароза.

40 mg: Всяка стомашно-устойчива капсула съдържа 15,84 mg безводна лактоза и приблизително 299,2 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула.

Омепразол Акорд 20 mg

Твърди желатинови капсули № 2 (дължина 18.0 mm), със зелено тяло и капаче, съдържащи стомашно-устойчиви обвити гранули с бял или жълтеникав цвят.

Омепразол Акорд 40 mg

Твърди желатинови капсули № 0 (дължина 21.7 mm), със синьолилаво тяло и капаче, съдържащи стомашно-устойчиви обвити гранули с бял или жълтеникав цвят.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Омепразол Акорд е показан при възрастни и деца на възраст над 1 година и с тегло  $\geq 10$  kg.

Омепразол Акорд стомашно-устойчиви твърди капсули са показани при:

#### Възрастни

- Лечение на язви на дванадесетопръстника



- Профилактика на рецидив на язви на дванадесетопръстника
- Лечение на язви на стомаха
- В комбинация с подходящи антибиотици – за ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептична язвена болест
- Лечение на язви на стомаха и дванадесетопръстника, свързани с прием на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС)
- Профилактика на язви на стомаха и дванадесетопръстника, свързани с прием на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) при рискови пациенти
- Лечение на рефлукс-езофагит
- Дългосрочно лечение на пациенти с оздравял рефлукс-езофагит
- Лечение на изязвена гастроезофагеална рефлуксна болест
- Лечение на синдром на Zollinger-Ellison

#### Педиатрична популация

*Деца на възраст над 1 година и с тегло  $\geq 10$  kg*

- Лечение на рефлукс-езофагит
- Симптоматично лечение на парене зад гръдната кост и киселинна регургитация при гастроезофагеална рефлуксна болест

*Деца и юноши на възраст над 4 години*

- В комбинация с антибиотици – за лечение язва на дванадесетопръстника, причинена от *H. pylori*

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### *Възрастни*

#### *Лечение на язви на дванадесетопръстника*

Препоръчителната дозировка при пациенти с активна язва на дванадесетопръстника е Омепразол Акорд 20 mg веднъж дневно. При повечето пациенти в рамките на две седмици настъпва заздравяване. При пациенти, които не са напълно излекувани след началния курс, заздравяването обикновено настъпва за период на лечение от още 2 седмици. При пациенти с трудно повлияваща се язва на дванадесетопръстника се препоръчва прием на Омепразол Акорд 40 mg веднъж дневно, като за 4 седмици обикновено се постига излекуване.

#### *Профилактика на рецидив на язви на дванадесетопръстника*

За профилактика на рецидив на язва на дванадесетопръстника при *H. pylori*-отрицателни пациенти, или тогава, когато ерадикацията на *H. pylori* не е възможна, препоръчителната дозировка е Омепразол Акорд 20 mg веднъж дневно. При някои пациенти може да е достатъчна дневна доза от 10 mg. При неуспех на лечението дозата може да се повиши до 40 mg.

#### *Лечение на язви на стомаха*



Препоръчителната дозировка е Омепразол Акорд 20 mg веднъж дневно. При повечето пациенти в рамките на четири седмици настъпва излекуване. При пациенти, които не са напълно излекувани след началния курс, излекуването обикновено настъпва за период на лечение от още четири седмици. При пациенти с трудно повлияваща се стомашна язва се препоръчва прием на Омепразол Акорд 40 mg еднократно дневно, като за 8 седмици обикновено се постига излекуване.

#### *Профилактика на рецидив на язви на стомаха*

Препоръчителната дозировка за профилактика на рецидив при трудно повлияваща се от лечението стомашна язва е Омепразол Акорд 20 mg веднъж дневно. При нужда дозата може да се повиши до Омепразол Акорд 40 mg веднъж дневно.

#### *Ерадикация на *H. pylori* при пептична язва*

За ерадикация на *H. Pylori*, при подбора на антибиотици трябва да се отчита индивидуалната поносимост на всеки отделен пациент, и да се вземат предвид националната, регионалната и локалната резистентност и терапевтични препоръки.

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

След всяка от схемите на лечение, ако пациентът е все положителен за *H. Pylori*, лечението може да се повтори

#### *Лечение на язви на стомаха и дванадесетопръстника, свързани с прием на НСПВС*

Препоръчителната дозировка за лечение на язви на стомаха и дванадесетопръстника, свързани с прием на НСПВС, е Омепразол Акорд 20 mg веднъж дневно. При повечето пациенти излекуването настъпва в рамките на четири седмици. При пациенти, които не са напълно излекувани след началния курс, излекуването обикновено настъпва за период на лечение от още четири седмици.

#### *Профилактика на свързани с прием на НСПВС язви на стомаха и дванадесетопръстника при рискови пациенти*

Препоръчителната дозировка за профилактика на свързани с прием на НСПВС язви на стомаха или дванадесетопръстника при рискови пациенти (възраст > 60 год., анамнеза за язви на стомаха и на дванадесетопръстника, анамнеза за кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт) е Омепразол Акорд 20 mg веднъж дневно.

#### *Лечение на рефлукс-езофагит*

Препоръчителната дозировка е Омепразол Акорд 20 mg веднъж дневно. При повечето пациенти излекуването настъпва в рамките на четири седмици.



пациенти, които не са напълно излекувани след началния курс, заздравяването обикновено настъпва за период на лечение от още четири седмици. При пациенти с тежък езофагит се препоръчва Омепразол Акорд 40 mg веднъж дневно, като заздравяването обикновено настъпва в рамките на осем седмици.

*Дългосрочно поддържащо лечение на пациенти с оздравял рефлукс-езофагит*  
Препоръчителната дозировка за дългосрочно лечение на пациенти с оздравял рефлукс-езофагит е Омепразол Акорд 10 mg веднъж дневно. При нужда дозировката може да се повиши до Омепразол Акорд 20-40 mg веднъж дневно.

*Лечение на изявена гастроезофагеална рефлуксна болест*  
Препоръчителната дозировка е Омепразол Акорд 20 mg дневно. Пациентите може да се повлияят добре от 10 mg дневно и поради това трябва да се има предвид индивидуализиране на дозата. Ако след 4-седмично лечение с Омепразол Акорд 20 mg 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 Омепразол Акорд 60 mg дневно. При всички пациенти с тежко заболяване и недостатъчен отговор на друго лечение е постигнат добър контрол, който при 90% от пациентите е поддържан при дозировка на Омепразол Акорд 20-120 mg дневно. Когато дозировката на Омепразол Акорд надвишава 80 mg дневно, тя трябва да се разделя на два приема.

#### Педиатрична популация

Деца на възраст над 1 година и с тегло  $\geq 10$  kg

#### Лечение на рефлукс-езофагит

*Симптоматично лечение на парене зад гръдната кост и киселинна регургитация при гастроезофагеална рефлуксна болест*

Препоръчителните дозировки са, както следва:

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

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

*Симптоматично лечение на парене зад гръдната кост и рефлукс на стомашна киселина при гастроезофагеална рефлуксна болест:* Продължителността на лечението е 2-4 седмици. Ако след 2-4 седмици симптомите не са овладени, при пациента трябва да се проведат допълнителни изследвания.

Деца и юноши на възраст над 4 години



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

При избора на подходящата комбинирана терапия трябва да се имат предвид официалните национални, регионални и локални препоръки, касаещи бактериалната резистентност, продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни) и уместността на приложението на антибактериални препарати. Лечението трябва да е под контрола на специалист.

Препоръчителните дозировки са, както следва:

Телесно тегло	Дозировка
15–30 kg	Комбинация с два антибиотика: Омепразол Акорд 10 mg, амоксицилин 25 mg/kg телесно тегло и кларитромицин 7,5 mg/kg телесно тегло се приемат едновременно два пъти дневно в продължение на една седмица.
31–40 kg	Комбинация с два антибиотика: Омепразол Акорд 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: Омепразол Акорд 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се приемат едновременно два пъти дневно в продължение на една седмица.

### Специални 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 (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 Омепразол Акорд да се приемат сутрин, за предпочитане на гладно, като се поглъщат цели с половин чаша вода. Капсулите не трябва да се дъвчат или разчупват.

*При пациенти със затруднено преглъщане и деца, които могат да пият или поглъщат полутвърда храна:*

Пациентите могат да отворят капсулата и да погълнат съдържимото ѝ с половин чаша вода, или след като го смесят с леко кисела течност – напр. плодов сок или ябълково пюре, или негазирана вода. Пациентите трябва да знаят, че получената суспензия трябва да се приема веднага (или до 30 минути) и винаги да се разбърква непосредствено преди изпиване, а остатъкът по съда трябва да се изплакне с половин чаша вода, която да се изпие.



Друга възможност е пациентите да изсмучат капсулата и да погълнат гранулите с половин чаша вода. Стомашно-устойчивите гранули не трябва да се дъвчат.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към омепразол, субституирани 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 приема едновременно с нелфинавир (вж. точка 4.5).

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

При наличие 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, тъй като лечението може да облекчи симптомите и да забави поставянето на диагноза.

Не се препоръчва едновременното приложение на атазанавир с инхибитори на протонната помпа (вж. точка 4.5). Ако се прецени, че едновременното приложение на атазанавир с инхибитор на протонната помпа не може да се избегне, се препоръчва стриктен клиничен контрол (напр. на вирусния товар) при комбинации с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; като дозата на омепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Омепразол, както всички медикаменти, потискащи киселинната секреция, може да предизвика намаляване на резорбцията на витамин В12 (цианокобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени резерви или с наличие на рискови фактори за намалена резорбция на витамин В12, които подлежат на дългосрочно лечение.

Омепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване и прекратяване на лечението с омепразол трябва да се има предвид опасността от взаимодействия с медикаменти, метаболизиращи от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това взаимодействие не е ясна. Като предпазна мярка едновременният прием на омепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

Инхибиторите на протонната помпа, особено употребявани във високи дози и продължително време (повече от 1 година), могат умерено да повишат риска от фрактури на тазобедренат става, китката и гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други съществуващи рискови фактори. Проследяващи изпитвания дават основание да се предполага, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат общия риск от фрактури с 10–40%. Част от това повишаване може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с настоящите клинични препоръки и трябва да приемат достатъчно количество витамин D и калций.



### **Хипомагнезиемия**

Има съобщения за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа, какъвто е омепразол, в продължение на най-малко три месеца, а в повечето случаи – на година. Могат да възникнат сериозни прояви на хипомагнезиемия, като отпадналост, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и вентрикуларна аритмия, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се подобрява след заместителен прием на магнезий и прекратяване на лечението с инхибитори на протонната помпа.

При пациенти, които се очаква да бъдат на продължително лечение или такива, които приемат инхибитори на протонната помпа с дигоксин или други лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да имат предвид необходимостта от измерване на магнезиевите нива преди започване и периодично по време на лечението с инхибитори на протонната помпа.

### *Повлияване на резултати от лабораторни изследвания*

Повишените стойности на СgА (хромогранин А) могат да повлияят върху изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това повлияване, лечението с омепразол трябва временно да се преустанови пет дни преди измерването на СgА. (вижте точка 5.1)

### Педиатрична популация

При някои деца с хронични заболявания, въпреки че не се препоръчва, може да се наложи продължително лечение.

Омепразол Акорд съдържа лактоза и захароза.

Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Ларр-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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 ако продължава над 1 година, пациентите трябва да са под редовно наблюдение.

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

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

#### Активни вещества с рН-зависима резорбция

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

*Нелфинавир, атазанавир*



При едновременно приложение с омепразол, плазмените нива на нелфинавир и атазанавир се понижават.

Едновременното приложение на омепразол с нелфинавир е противопоказано (вижте точка 4.3). Едновременното приложение с омепразол (40 mg веднъж дневно) намалява експозицията на нелфинавир с приблизително 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 с атазанавир не се препоръчва (вижте точка 4.4).

При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) и атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg води до понижаване със 75% на експозицията на атазанавир. Повишаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (20 mg веднъж 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 веднъж дневно.

#### *Дигоксин*

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

#### *Клопидогрел*

В кръстосано клинично изпитване, клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/дневно) е прилаган самостоятелно или с омепразол (80 mg едновременно с клопидогрел) 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 приемът на клопидогрел и омепразол по различно време не предотвратява взаимодействието, което вероятно се дължи на инхибиращия ефект на омепразол по отношение на CYP2C19. От обсервационни и клинични изпитвания се съобщават противоречиви данни за значението на това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие в контекста на значимите сърдечно-съдови инциденти.

#### *Други активни вещества*

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

Активни вещества, които се метаболизират от CYP2C19





Омепразол инхибира в умерена степен CYP2C19 – основният ензим, който го метаболизира. Поради това метаболизмът на приемани 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 лекарства 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<sub>max</sub> и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, а на един от активните му метаболити – съответно с 29% и 69%.

#### *Фенитоин*

По време на първите две седмици след започване на лечение с омепразол се препоръчва контрол на плазмената концентрация на фенитоин и ако се прави корекция на дозата на фенитоина 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 приблизително 70%, като при инфектирани с HIV пациенти това е свързано с добра поносимост.

#### *Такролимус*

Има съобщения, че едновременният прием с омепразол повишава серумните нива на такролимус. Необходимо е засилено проследяване на нивата на такролимус, като трябва да се следи и бъбречната функция (креатининов клирънс), а при нужда дозата на такролимус трябва да се коригира.

#### *Метотрексат*

Има съобщения, че при едновременен прием с инхибитори на протонната помпа серумните нива на метотрексат се повишават при някои пациенти. При прилагане на високи дози метотрексат, може да се обмисли временно спиране на приема на омепразол. I

#### 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 субстанции, за които е известно, че инхибират CYP2C19 или CYP3A4 (като кларитромицин и вориконазол) могат да предизвикат повишаване на серумните нива на омепразол чрез подтискане на метаболизирането му. Едновременният прием с вориконазол увеличава експозицията на омепразол повече от два пъти. Понеже високите дози омепразол се понасят добре, като цяло не се налага корекция на дозата му. Все пак при пациенти с тежко чернодробно увреждане, както и ако се налага продължително лечение, трябва да се има предвид корекция на дозата.



#### *Индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4*

Активните субстанции, за които е известно, че са индуктори на CYP2C19 или CYP3A4, или и на двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион), могат да предизвикат понижаване на серумните нива на омепразол чрез повишаване на степента на метаболизирането му.

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

##### Бременност

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

##### Кърмене

Омепразол се излъчва в кърмата, но използван в терапевтични дози не се очаква да окаже влияние на детето.

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

Не се очаква Омепразол Акорд да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Могат да се развият нежелани лекарствени реакции като замайване и нарушения на зрението (вж. точка 4.8). Ако такива се развият, пациентите не трябва да шофират или да работят 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 били наблюдавани или подозирани по време на клинични изпитвания на омепразол и след пускане в продажба. Нито една от тях не е била определена като зависима от дозата.

Нежеланите лекарствени реакции изброени по-долу са класифицирани според честотата и системно-органичния клас (СОК). Категориите по честота са определени съгласно следната класификация: 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).

СОК/честота	Нежелана 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. фебрилитет, ангиоедем и анафилактични реакции/шок
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	



Редки:	Хипонатриемия
Много редки:	Хипомагнезиемия (вижте точка 4.4)
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	Безсъние
Редки:	Тревожност, объркване, депресия
Много редки:	Агресивност, халюцинации
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замайване, парестезии, сомнолентност
Редки:	Нарушения на вкуса
<b>Нарушения на очите</b>	
Редки:	Замъглено виждане
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
Нечести:	Вертиго
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Редки:	Бронхоспазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести:	Болки в корема, консипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане
Редки:	Ксеростомия, стоматит, стомашно-чревна кандидоза
С неизвестна честота:	Микроскопичен колит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Нечести:	Повишаване на чернодробните ензими
Редки:	Хепатит със или без иктер
Много редки:	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести:	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
Редки:	Алоpecia, фотосенсибилизация
Много редки:	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Нечести:	Фрактура на бедрото, китката или прешлените (вижте точка 4.4)
Редки:	Артралгии, миалгии
Много редки:	Мускулна слабост
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Редки:	Интерстициален нефрит
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>	
Много редки:	Гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести:	Неразположение, периферни отоци
Редки:	Повишено потене

#### Педиатрична популация

Безопасността на омепразол е оценена при общо 310 деца обусловени заболявания на възраст от 0 до 16 години. Налице са



дългосрочни данни за безопасност от 46 деца на поддържащо лечение с омепразол от клинично изпитване за лечение на тежък ерозивен езофагит с максимална продължителност 749 дни. Профилът на нежелани реакции е общо взето същият като 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. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://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 по-високи от препоръчителната клинична доза). Има съобщения за гадене, повръщане, замаяване, болки в корема, диария и главоболие. Също така 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: Инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02BC01

#### Механизъм на действие

Омепразол е рацемична смес от два енантиомера, намаляващ стомашната киселинна секреция по високоспецифичен 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 силнокиселинните условия в интрацелуларните каналикули на париеталните клетки, където инхибира ензима  $H^+ K^+$ -АТФ-аза – протонната помпа. Дозозависим и



осигурява високоефективно 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 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. След прием на омепразол 20 mg от пациенти с дуоденална язва се поддържа средно понижение на 24-часовата стомашна киселинност с поне 80%, при средно понижение на пиковата киселинна секреция след стимулация с пентагастрин от около 70%, 24 часа след приема.

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

Като следствие от понижената киселинна секреция и стомашна киселинност, омепразол дозозависимо редуцира/нормализира киселинността в хранопровода при пациенти с гастроезофагеална рефлуксна болест.

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* се свързва с развитието на пептична язвена болест – както дуоденална, така и стомашна. *H. pylori* е основен фактор за развитието на гастрит. *H. pylori* и стомашната киселина са водещи 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 препарати е свързана с висока честота на епителизиране и дългосрочна ремисия на пептичната язва.

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

#### *Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция*

Съобщава се за леко повишаване на честотата на развитие на стомашни glandуларни кисти по време на дългосрочно лечение. Тези промени, които са физиологично следствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, са доброкачествени и се считат за обратими.



Понижената стомашна киселинност, постигната по какъвто и да е начин – включително и чрез инхибитори на протонната помпа, води до повишаване на бактериалното число в стомаха на 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 – като напр. причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*.

По време на лечението с антисекреторни лекарствени продукти серумният гастрин се повишава в отговор на намалената киселинна секреция. Хромотрафин А (CgA) също се покачва вследствие на намалената стомашна киселинност. Повишените нива на CgA могат да повлияят на изследванията за невроендокринни тумори. Литературни сведения показват, че лечението с инхибитори на протонната помпа трябва да бъде спряно поне 5 дни преди определянето на Хромотрафин А. Ако нивата на CgA и гастрин не са се нормализирали след 5 дни, изследването трябва да се повтори 14 дни след спиране на лечението с омепразол.

По време на продължително лечение с омепразол при някои пациенти (както деца, така и възрастни) е наблюдавано повишаване на броя на ентерохромафинните (ECL) клетки, вероятно свързано с повишените серумни нива на гастрин. Приема се, че тези данни нямат клинично значение.

#### Педиатрична популация

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 е намалил значимо симптомите на рефлукс. В единично сляпо изпитване деца на възраст от 0 до 24 месеца с клинично диагностицирана гастроезофагеална 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%, независимо от дозата.

#### Ерадикация на *H. pylori* при деца

Заключението от рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване (Héliot) е, че омепразол в комбинация с два антибиотика (амоксцилин 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 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 стомашно-устойчиви гранули в капсули или таблетки. Абсорбцията на омепразол е бърза, като пиковата плазмена концентрация се постига приблизително 1-2 часа след приема. Омепразолът резорбира в тънкото черво, като пълната му абсорбция отнема около 2 часа. Едновременният прием с храна не се отразява върху бионаличността.



наличност (бионаличност) след еднократен перорален прием на омепразол е приблизително 40%. След многократен прием веднъж дневно бионаличността се повишава до около 60%.

#### Разпределение

Привидният обем на разпределение при здрави хора е приблизително 0.3 l/kg телесно тегло. Омепразол се свързва в 97% с плазмените протеини.

#### Биотрансформация

Омепразол се метаболизира изцяло от системата P450 (CYP). Основният дял от метаболизма на омепразол е зависим от полиморфно експресирания CYP2C19, отговорен за образуването на хидроксиомепразол, основен метаболит в плазмата. Останалата част е зависима от друга специфична изоформа, CYP3A4, отговорна за образуването на сулфоомепразол. Като следствие от високия афинитет на омепразол към CYP2C19, съществува възможност за конкурентно инхибиране и метаболитно лекарствено взаимодействие с други субстрати на CYP3A4. В допълнение, омепразол не притежава инхибиторен ефект върху основните CYP ензими.

Приблизително при 3% от кавказката популация и при 15-20% от азиатската популация липсва функционален CYP2C19 ензим, което ги определя като слаби метаболитатори. При тези лица метаболизмът на омепразол вероятно е предимно катализиран от CYP3A4. След многократно приложение на 20 mg омепразол веднъж дневно средната AUC при слаби метаболитатори е била 5 до 10 пъти по-висока, отколкото при лица с функционално активен CYP2C19 ензим (екстензивни метаболитатори). Средните максимални плазмени концентрации също са били по-високи, от 3 до 5 пъти. Тези данни нямат отношение към дозировката на омепразол.

#### Елиминиране

Плазменният полуживот на елиминиране на омепразол е по-кратък от един час както след еднократен перорален прием, така и след многократен прием веднъж 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 първото преминаване през черния дроб и системния клирънс, дължащи се вероятно на инхибирането на CYP2C19 от омепразол и метаболитите му (напр. от сулфона).

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

#### Специални 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 скоростта 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 препоръчаните 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 H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти, инхибитори на протонната помпа и частична фундектомия. Следователно тези промени не са резултат от директен ефект, оказван от което и да е от отделните активни вещества.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

захарни сфери (ядро)  
безводна лактоза  
натриев лаурилсулфат  
динатриев хидрогенфосфат додекахидрат  
хипромелоза,  
хидроксипропилцелулоза,  
хипромелоза фталат  
диетилфталат

Омепразол Акорд 20 mg капсула:

желатин  
индиго кармин (E-132)  
хинолиново жълто (E-104)





Омепразол Акорд 40 mg капсула:  
желатин  
индиго кармин (E-132)  
еритрозин (E-127)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

Блистер Al/PA/Al/PVC

Омепразол Акорд 20 mg се предлага в блистери, съдържащи 7, 14, 28, 30, 60, или 500 стомашно-устойчиви твърди капсули.

Омепразол Акорд 40 mg се предлага в блистери, съдържащи 7, 14, 28, 30, 60, или 500 стомашно-устойчиви твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Дата на първо разрешаване: { ДД месец ГГГГ г. }

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

01/2014

