

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Изм. Рег. № 990022
Регистрация № ВГ/ММ/П-61900
15-03-2023

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Улкопрол 20 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
Ulcoprol 20 mg hard gastro-resistant capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула Улкопрол съдържа 20 mg омепразол (omeprazole).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа около 113 mg захар.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда стомашно-устойчива капсула

Улкопрол 20 mg са твърди желатинови капсули с бяло тяло и оранжева капачка. Капсулно съдържимо – пелети с бял до почти бял цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Омепразол е показан за:

Възрастни

- Лечение на язви на дуоденума
- Профилактика на рецидив на язва на дуоденума
- Лечение на язви на стомаха
- Профилактика на рецидив на язва на стомаха
- В комбинация със съответните антибиотици – за ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептична язва
- Лечение на свързани с прием на НСПВС стомашни и дуоденални язви
- Профилактика на развитие на свързани с прием на НСПВС стомашни и дуоденални язви при рискови пациенти
- Лечение на рефлукс-езофагит
- Дългосрочно лечение на пациенти с оздравял рефлукс-езофагит
- Лечение на изявена гастроезофагеална рефлуксна болест
- Лечение на синдром на Zollinger-Ellison

Педиатрична употреба

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

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

Деца и юноши на възраст над 4 години

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



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при възрастни

Лечение на дуоденална язва

Препоръчителната дозировка при пациенти с активна дуоденална язва е омепразол 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти язвата епителизира в рамките на 2 седмици. При онези пациенти, при които след началния курс язвата може да не е напълно епителизирана, епителизирането обикновено настъпва за период на лечение от още 2 седмици. При пациенти с трудно повлияваща се дуоденална язва се препоръчва прием на омепразол 40 mg еднократно дневно, като за 4 седмици обикновено се постига епителизация.

Профилактика на рецидив на дуоденална язва

За профилактика на рецидив на дуоденална язва при *H. pylori*-отрицателни пациенти, или тогава, когато ерадикацията на *H. pylori* не е възможна, препоръчителната дозировка е омепразол 20 mg еднократно 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 язва на стомаха

Препоръчителната дозировка е омепразол 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти язвата епителизира в рамките на 4 седмици. При онези пациенти, при които след началния курс язвата може да не е напълно епителизирана, епителизирането обикновено настъпва за период на лечение от още 4 седмици. При пациенти с трудно повлияваща се стомашна язва се препоръчва прием на омепразол 40 mg еднократно дневно, като за 8 седмици обикновено се постига епителизация.

Профилактика на рецидив на язва на стомаха

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

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

За ерадикация на *H. pylori* при подбора на антибиотиците трябва да се вземе предвид лекарственият толеранс на всеки отделен пациент, като се вземат предвид националната, регионалната и локалната резистентност и терапевтичните препоръки.

- Омепразол 20 mg + кларитромицин 500 mg + амоксицилин 1 000 mg, два пъти дневно всеки в продължение на 1 седмица, или
- Омепразол 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 40 mg еднократно дневно с амоксицилин 500 mg и метронидазол 400 mg (или 500 mg, или тинидазол 500 mg), 3 пъти дневно всеки в продължение на 1 седмица.

След лечение по всяка схема, ако пациентът остане положителен за *H. pylori*, лечението може да се повтори.

Лечение на свързани с прием на НСПВС стомашни и дуоденални язви

Препоръчителната дозировка за лечение на свързани с прием на НСПВС язви на стомаха и дуоденума е омепразол 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти епителизирането настъпва в рамките на 4 седмици. При онези пациенти, при които след началния курс не е постигнато пълно епителизиране, то обикновено настъпва за период на лечение от още 4 седмици.



Профилактика на свързани с прием на НСПВС язви на стомаха и дуоденума при рискови пациенти

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

Лечение на рефлукс-езофагит

Препоръчителната дозировка е омепразол 20 mg еднократно дневно. При повечето пациенти епителизирането настъпва в рамките на 4 седмици. При онези пациенти, при които след началния курс не е постигнато пълно епителизиране, то обикновено настъпва за период на лечение от още 4 седмици.

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

Дългосрочно лечение на пациенти с оздравял рефлукс-езофагит

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

Лечение на изявена гастроезофагеална рефлуксна болест

Препоръчителната дозировка е омепразол 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 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 60 mg дневно. При всички пациенти с тежко заболяване и недостатъчен отговор към други лечения е постигнат добър контрол, който при 90% от пациентите се задържа при дозировка на омепразол 20-120 mg дневно. Когато дозировката на омепразол надвишава 80 mg дневно, тя трябва да се разделя на два приема дневно.

Дозировка при деца

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

Лечение на рефлукс-езофагит

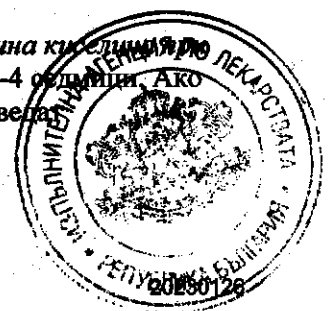
Симптоматично лечение на парене зад гръдната кост и рефлукс на стомашна киселина при гастроезофагеална рефлуксна болест

Препоръчителните дозировки са, както следва:

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

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

Симптоматично лечение на 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 продукти.

Лечението трябва да е под контрола на специалист.

Препоръките за дозировката са, както следва:

Телесно тегло	Дозировка
15–30 kg	Комбинация с два антибиотика: омепразол 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 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 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се приемат едновременно два пъти дневно в продължение на една седмица.

Специфични популации

Увредена бъбречна функция

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

Увредена чернодробна функция

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

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 Улкопрол да се приемат сутрин, за предпочитане на гладно, като се поглъщат цели с половин чаша вода. Капсулите не трябва да се дъвчат или стриват.

За пациенти със затруднения в преглъщането и за деца, които могат да пият или да преглъщат полутвърда храна

Пациентите могат да отворят капсулата и да преглътнат съдържанието с половин чаша вода или да го смесят с леко кисела течност, например плодов сок или ябълково пюре, или с негазирана вода. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да приемат разтвора веднага (или в рамките на 30 минути) и винаги да разбъркват непосредствено преди изпиване, след което да изплакнат чашата, като я напълнят наполовина с вода и да изпият съдържимото.

Обвитите стомашно-устойчиви пелети не трябва да се дъвчат.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към омепразол, субституирани бензимидазоли или към някои 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 специални предпазни мерки при употреба

В присъствието на алармиращи симптоми (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и когато се подготвя



доказана стомашна язва, трябва да се изключи злокачествено новообразуване, понеже 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 не може да се избегне едновременното приложение на атазанавир с инхибитор на протонната помпа, при комбинации с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир, се препоръчва стриктен клиничен контрол (напр. на вирусно натоварване); дозата на омепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Омепразол, както всички лекарствени вещества, потискащи киселинната секреция, може да предизвика намаляване на резорбцията на витамин В₁₂ (цианкобаламин) 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 са на продължително лечение.

Омепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване и прекратяване на лечението с омепразол трябва да се има предвид опасността от взаимодействия с лекарствени вещества, 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.

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*, а при хоспитализирани пациенти възможно също и от *Clostridium difficile* (вж. точка 5.1).

Както при всяко продължително лечение, особено ако продължава над 1 година, пациентите трябва да са под редовен контрол.

Хипомагнезиемия

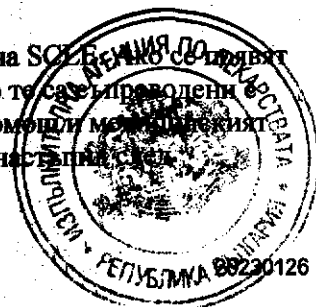
При пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа, като омепразол в продължение на не по-малко от три месеца и в повечето случаи за една година е наблюдавана тежка форма на хипомагнезиемия. Симптомите на хипомагнезиемията, като умора, тетания, делириум, гърчове, виене на свят и камерна аритмия могат да бъдат сериозни, като в началото могат да бъдат слабо изразени и да се пренебрегнат. При най-засегнатите пациенти, хипомагнезиемията отзвучава след заместителна терапия с магнезий и прекратяване на терапията с ИПП.

За пациенти, при които се очаква провеждане на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа едновременно с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинският персонал трябва да разгледа възможността за определяне стойностите 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 за продължителен период от време (> 1 година), могат слабо да повишат риска от фрактури на бедрената кост, костите на китката и прешлените на гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличието на други признати рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат като цяло риска 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 бъдат наблюдавани и лекувани в съответствие с настоящите клинични ръководства и да приемат витамин D и калций в адекватни дози.

Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE, които се проявяват лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са неправомерно болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Улкопрол. SCLE, настъпващо



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 (ТИН) 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 ТИН и трябва да се започне своевременно подходящо лечение.

Влияние върху лабораторните изследвания

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Улкопрол 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.

Педиатрична популация

При някои деца с хронично заболяване може да се налага продължително лечение, въпреки че такова не се препоръчва.

Помощни вещества

Захар

Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

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

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на омепразол върху фармакокинетиката на други активни субстанции

Активни субстанции с рН-зависима резорбция

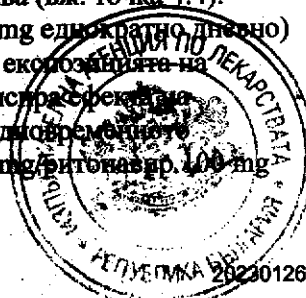
Понижената стомашна киселинност по време на лечението с омепразол може да повиши или понижи резорбцията на субстанции с рН-зависима стомашна резорбция.

Нелфинавир, атазанавир

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

Едновременното приложение на омепразол с нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение с омепразол (40 mg еднократно дневно) намалява средно 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 (вж. точка 4.4). При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (40 mg еднократно 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 еднократно дневно) и атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg



води до понижаване с приблизително 30% на експозицията на атазанавир в сравнение с приема на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднократно дневно.

Дигоксин

При здрави доброволци 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 пациенти в старческа възраст, 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 и 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 развитието на взаимодействие, което вероятно се дължи на инхибиращия ефект на омепразол по отношение на CYP2C19. От обсервационни и клинични изпитвания има нееднозначни по отношение на значимите сърдечно-съдови инциденти данни за това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие.

Други активни субстанции

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

Активни субстанции, които се метаболизират от CYP2C19

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

Цилостазол

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

Фенитоин

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.

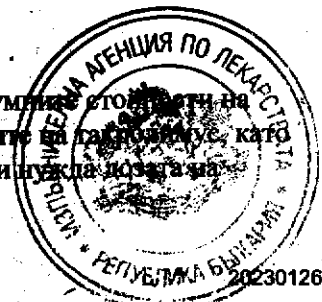
Неизвестен механизъм

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 концентрации на такролимус. Необходим е по-интензивен мониторинг на концентрациите на такролимус, като трябва да се следи и бъбречната функция (креатининов клирънс), а при нужда дозата на такролимус трябва да се коригира.



Метотрексат

Когато се прилага заедно с инхибитори на протонната помпа, стойностите на метотрексат се повишават при някои пациенти. При прием на високи дози метотрексат може да се наложи временно прекратяване на лечението с омепразол.

Влияние на други активни субстанции върху фармакокинетиката на омепразол

Инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Понеже омепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4, активни субстанции, за които е известно, че инхибират CYP2C19 или CYP3A4 (като кларитромицин и вориконазол) могат да предизвикат повишаване на серумните нива на омепразол чрез потискане на метаболизирането му. Едновременният прием с вориконазол увеличава експозицията към 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 ускоряване на метаболизирането му.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Резултатите от три проспективни епидемиологични изпитвания (над 1 000 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 при приложението му в терапевтични дози не се очаква да окаже влияние върху детето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква омепразол да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Могат да се развият нежелани лекарствени реакции като замаяване и нарушения на зрението (вж. точка 4.8). Ако се явят такива реакции, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

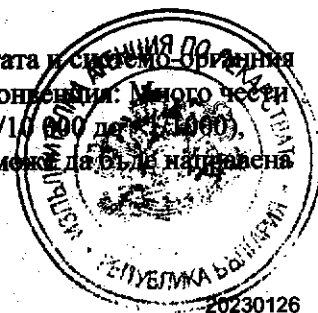
Обобщение на профила за безопасност

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

Списък на нежеланите реакции

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са установени или развитието им е заподозряно в клиничните изпитвания на омепразол и в постмаркетинговия период. За нито една не е установено да е дозозависима.

Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани според честотата и системно-органния клас (СОК). Категориите по честота са дефинирани съгласно следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), Много редки ($< 1/10\,000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



СОК/честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки:	Левкопения, тромбоцитопения
Много редки:	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки:	Реакции на свръхчувствителност, напр. фебрилитет, ангиоедем и анафилактични реакции/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки:	Хипонатриемия
С неизвестна честота:	Хипомагнезиемия (вж. точка 4.4) – тежката хипомагнезиемия може да доведе до хипокалциемия
Психични нарушения	
Нечести:	Инсомния
Редки:	Тревожност, обърканост, депресия
Много редки:	Агресивност, халюцинации
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замайване, парестезии, сомнолентност
Редки:	Нарушения на вкуса
Нарушения на очите	
Редки:	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести:	Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки:	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Болки в корема, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
Редки:	Ксеростомия, стоматит, стомашно-чревна кандидоза, микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Повишаване на чернодробните ензими
Редки:	Хепатит със или без иктер
Много редки:	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с налично чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
Редки:	Алоpecia, фоточувствителност
Много редки:	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)
С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести:	Фрактури на тазобедрената кост, костите на китката и прешлените на гръбначния стълб (вж. точка 4.4)
Редки:	Артралгия, миалгия
Много редки:	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки:	Тубулоинтерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много редки:	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Неразположение, периферни отоци
Редки:	Повишено потене



Педиатрична популация

Безопасността на омепразол е оценена при общо 310 деца с киселинно-обусловени заболявания на възраст от 0 до 16 години. Налице са ограничени данни за безопасността от продължително приложение при 46 деца на поддържащо лечение с омепразол по време на клинично изпитване за лечение на тежък ерозивен езофагит с максимална продължителност до 749 дни. Профилът на нежелани събития като цяло е същият като при възрастни при краткотрайно, както и при продължително 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Налице е ограничена информация за ефектите на предозирането на омепразол при хора. В литературата са описани дози до 560 mg, като има и единични съобщения за еднократни перорални дози до 2 400 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 обърканост.

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 – рацемична смес от два енантиомера, редуцира стомашната киселинна секреция по високо специфичен механизъм. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталните клетки. Омепразол е бързодействащ и осигурява контрол чрез обратимо инхибиране на стомашната киселинна секреция при еднократен прием дневно.

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

Фармакодинамични ефекти

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

По време на лечението с омепразол не е наблюдавана тахифилаксия.

Ефект върху стомашната киселинна секреция



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

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

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

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

*Ефект върху *H. pylori**

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

H. pylori е важен фактор за развитието на гастрит. *H. pylori* и стомашната киселина са основни фактори в развитието на пептична язва. *H. pylori* е основен фактор в развитието на атрофичен гастрит, който е свързан с повишен риск от 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 са по-слабо ефикасни от тройните комбинации. Все пак те могат да влязат в съображение в случаи, в които лечението с която и да е тройна комбинация е възпрепятствано от свръхчувствителност.

Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция

Има съобщение за леко повишаване на честотата на развитие на стомашни glandуларни кисти по време на дългосрочно лечение. Тези промени, които са физиологично последствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, са доброкачествени и изглежда са обратими.

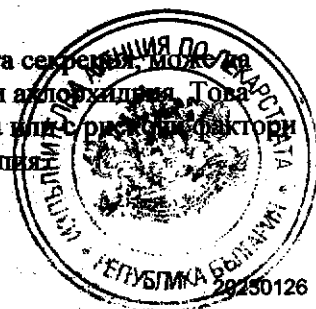
Понижената стомашна киселинност, постигната по какъвто и да е начин – включително и чрез инхибитори на протонната помпа, води до повишаване на бактериалното число в стомаха на нормално откриващи се в стомашно-чревния тракт бактерии. Лечението с намаляващи киселинността лекарствени продукти може да доведе до леко повишаване на риска от развитие на стомашно-чревни инфекции, като напр. причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA 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 CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Омепразол, както всички лекарствени вещества, потискащи киселинната секреция, може да намали абсорбцията на витамин B12 (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени запаси на организма или с ризици за фактори за намаляване на абсорбцията на витамин B12 при продължителна терапия.

Приложение при деца



В неконтролирано изпитване при деца (на възраст от 1 до 16 години) с тежък рефлукс-езофагит, омепразол в дози от 0,7 до 1,4 mg/kg е показал подобряване на тежестта на езофагита в 90% от случаите и е намалил значимо симптомите на рефлукс. В просто 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

Заклучението от рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване (Héliot) е, че омепразол в комбинация с два антибиотика (амоксицилин и кларитромицин) е безопасно и ефективно 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 магнезиев са нестабилни в кисела среда и поради това перорално се прилагат като обвити ентэрални пелети в капсули или таблетки. Абсорбцията на омепразол е бърза, като максимална плазмена концентрация се постига приблизително 1-2 часа след приема. Омепразол се абсорбира в тънкото черво, като пълната му абсорбция отнема 3-6 часа. Приемът му с храна не се отразява върху бионаличността. Системната наличност (бионаличност) след еднократен перорален прием на омепразол е приблизително 40%. След повторен прием на еднократна дневна доза бионаличността се повишава до около 60%.

Разпределение

Привидният обем на разпределение при здрави доброволци е приблизително 0,3 l/kg телесно тегло. 97% от плазмения омепразол е свързан с плазмени протеини.

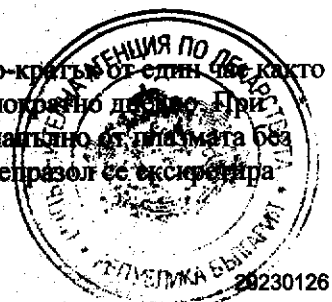
Биотрансформация

Омепразол се метаболизира изцяло от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизирането му зависи от полиморфно-експресирания CYP2C19, отговорен за образуването на хидроксиомепразол, който е основният плазмен метаболит. Останалата част от метаболизирането му зависи от друга специфична изоформа, CYP3A4, отговорна за образуването на омепразол сулфон. Като следствие от високия афинитет на омепразола към CYP2C19 съществува възможност за конкурентно инхибиране и метаболитни лекарствени взаимодействия с други субстрати на CYP2C19. Поради ниския афинитет към CYP3A4 обаче, омепразол не показва потенциал за инхибиране на метаболизма на други субстрати на CYP3A4. В допълнение омепразол не инхибира основните ензими от системата на CYP.

Приблизително при 3% от хората от кавказката популация и 15-20% от хората от азиатската популация липсва функционално активен ензим CYP2C19 и те са бавни метаболитори. При такива индивиди метаболизирането на омепразол вероятно се катализира главно от CYP3A4. След многократен прием на омепразол 20 mg еднократно дневно средната AUC при бавни метаболитори е приблизително 5 до 10 пъти по-голяма, отколкото при хората с функционално активен CYP2C19 (бързи метаболитори). Средната плазмена концентрация също е по-висока – около 3 до 5 пъти. Тези данни обаче нямат отношение към дозировката на омепразол.

Елиминиране

Плазменият елиминационен полуживот на омепразол обикновено е по-кратък от един час, както след еднократен перорален прием, така и след многократен прием еднократно дневно. При еднократен дневен прием, между приемите омепразол се елиминира напълно от плазмата без тенденция за кумулиране. Почти 80% от приетата през устата доза омепразол се екскретира



като метаболити в урината, а останалата част – в изпражненията, главно в резултат на екскреция в жлъчката.

При многократен прием AUC на омепразол се увеличава. Повишаването е дозозависимо и води до нелинейна зависимост доза-AUC при многократен прием. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на понижаване на метаболизма при 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.

Специфични популации

Увредена чернодробна функция

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

Увредена бъбрена функция

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на пелетите

Лек магнезиев карбонат

Хидроксипропилцелулоза

Динатриев хидрогенфосфат дихидрат

Царевично нишесте

Талк

Захар за фармацевтични цели

Инертни ядра от нишесте и захар

Хидроксипропилметилцелулоза

Съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат (1:1) (Eudragit)

Титанов диоксид



Полисорбат 80
Полиетиленгликол 6000
Колоиден, безводен силициев диоксид
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Състав на твърдата желатинова капсула

Желатин
Титанов диоксид
Червен железен оксид
Жълт железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капсули по 10 броя в блистер от PVC/PVDC/AL фолио; по 3 блистера в картонена кутия
Капсули по 7 броя в блистер от Alu/Alu фолио, по 2 и по 4 блистера в картонена кутия

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 9900202

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

Дата на първо разрешаване: 13.07.1999 г.
Дата на последно подновяване: 13.07.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16.02.2023

