

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
НА ПРОДУКТА 2000080	
Към Рег. №	
Разрешение №	12-04-2023
BG/MA/MP -	62197
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХЕЛИЦИД 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

HELICID 20 mg gastro-resistant capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ХЕЛИЦИД 20 mg стомашно-устойчиви капсули

Всяка капсула съдържа 20 mg омепразол (omeprazole)

Помощни вещества: захароза и лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

стомашно-устойчива капсула, твърда.

Външен вид:

Хелицид 20 mg – твърда желатинова капсула със светло кафяво-жълта долна част и светло кафява горна част на капсулата, пълна с почти бели до слабо жълтеникаво-кафяви сферични пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хелицид капсули са показани за:

Възрастни:

- Лечение на дуоденална язва
- Профилактика на рецидив на дуоденална язва
- Лечение на стомашна язва
- Профилактика на рецидив на стомашна язва
- 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

Приложение 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



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 употреба

Възрастни

Лечение на дуоденална язва

Препоръчителната дозировка при пациенти с активна дуоденална язва е Хелицид 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 Хелицид 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 Хелицид 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 стомашна язва

Препоръчителната дозировка е Хелицид 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 Хелицид 40 mg еднократно дневно, като за 8 седмици обикновено се постига епителизация.

Профилактика на рецидив на стомашна язва

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

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

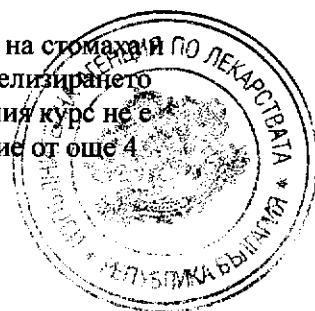
За ерадикация на *H. pylori* при подбора на антибиотиките трябва да се вземе предвид лекарственият толеранс на всеки отделен пациент, като се вземат предвид националната, регионалната и локалната резистентност и терапевтичните препоръки.

- Хелицид 20 mg + кларитромицин 500 mg + амоксицилин 1000 mg, два пъти дневно всеки в продължение на 1 седмица, или
- Хелицид 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
- Хелицид 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 Хелицид 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 стомашни и дуоденални язви при рискови пациенти

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

Лечение на рефлукс-езофагит

Препоръчителната дозировка е Хелицид 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 Хелицид 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 Хелицид 10 mg еднократно дневно. При нужда дозировката може да се повиши до Хелицид 20-40 mg еднократно дневно.

Лечение на изявена гастроезофагеална рефлуксна болест

Препоръчителната дозировка е Хелицид 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 Хелицид 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 на други медикаменти 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.

Педиатрична популация

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 препарати.

Лечението трябва да е под контрола на специалист.

Препоръките за дозировката са, както следва:

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

Специфични популации

Нарушена бъбречна функция

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

Нарушена чернодробна функция

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

Пациенти в старческа възраст

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

Начин на приложение

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

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

Пациентите могат да отворят капсулата и да поглъщат съдържимото ѝ с половин чаша вода, а също така и след като го смесят с леко кисела течност – напр. плодов сок или ябълково пюре, или след като го разтворят в негазирана вода. Разтворът трябва да се приема веднага (или до 30 минути). Непосредствено преди да се изпие, разтворът трябва да се разбърка, а след изпиването му съдът трябва да се изплакне с половин чаша вода, която да се изпие.

Освен това пациентите могат да смучат капсулата и да погълнат гранулите с половин чаша вода.

Обвитите ентерални гранули не трябва да се дъвчат.

4.3 Противопоказания

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В присъствието на алармиращи симптоми (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло,



рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и когато се подозира или е доказана стомашна язва, трябва да се изключи злокачествено новообразувание, 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 вирусния товар); дозата на омепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Омепразол, както всички медикаменти, подтискащи 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 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, метаболизирани 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.

Съобщавана е тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с ИПП като омепразол в продължение на три месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Могат да се наблюдават сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност, вентрикуларна аритмия, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пропуснати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се подобрява след заместване с магнезий и преустановяване приема на ИПП.

За пациенти, които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат ИПП с дигоксин или други лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр диуретици), медицинските специалисти трябва да обмислят измерване нивата на магнезий преди да се започне лечение с ИПП и периодично по време на лечението.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), която може да бъде животозастрашаваща или летална, са съобщавани много рядко и рядко при лечението с омепразол

Инхибитори на протонната помпа, особено ако се приемат във високи дози и продължителен период (повече от една година), могат умерено да увеличат риска от фрактури на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб, предимно при пациенти в напреднала възраст или при които има наличие на други известни рискови фактори. Наблюдателни изпитвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат общия риск от фрактури с 10–40 %. Част от увеличаването може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с настоящите клинични препоръки и трябва да имат адекватен прием на витамин Д и калций.

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.

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 Хелицид. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Влияние върху данни от лабораторни изследвания

Повишено ниво на хромогрин А (CgA) може да повлияе на изследвания за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие лечението с Хелицид трябва временно да се прекрати най-малко за 5 дни преди измерванията 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.

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

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 – евентуално и с *Clostridium difficile* (вж. точка 5.1).

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

Хелицид съдържа захароза и лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза или фруктоза, Ларп-лактазна недостатъчност, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на омепразол върху фармакокинетиката на други активни субстанции

Активни субстанции с рН-зависима абсорбция

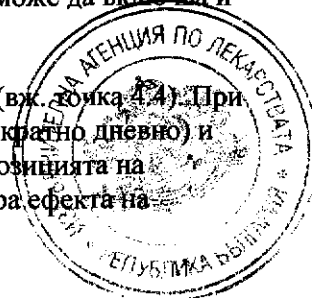
Понижената стомашна киселинност по време на лечението с омепразол може да повиши или понижи резорбцията на субстанции с рН-зависима стомашна абсорбция.

Нелфинавир, атазанавир

При едновременно приложение с омепразол плазмените нива 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 средната експозиция 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 едновременно 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 възрастни пациенти, трябва да се подхожда с повишено внимание. В тези случаи терапевтичният лекарствен мониторинг на дигоксин трябва да е по-интензивен.

Клопидогрел

Резултати от проучвания при здрави доброволци са показали фармакокинетични (ФК) и фармакодинамични (ФД) взаимодействия между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg поддържаща доза) и омепразол (80 mg дневно, приеман през устата), довели до намалена експозиция на активния метаболит на клопидогрел със средно 46% и намалена максимална инхибиция на АДФ-индуцирана тромбоцитна агрегация със средно 16%. Няма еднозначни данни, получени както от наблюдационни, така и от клинични проучвания относно клиничното значение на ФК/ФД взаимодействие на омепразол по отношение на значими сърдечно-съдови събития. Като предпазна мярка, едновременното приложение на клопидогрел и омепразол трябва да се избягва (вижте точка 4.4).

Други активни субстанции

Резорбцията на позаконазол, ерлотиниб, кетоконазол 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 подтисне и системната експозиция на тези вещества да се увеличи. Примери за такива медикаменти са R-варфарин и други антагонисти на витамин К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

Цилостазол

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

Фенитоин

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.

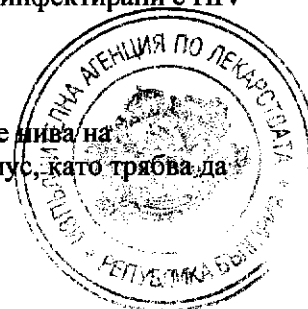
Неизвестен механизъм

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. Необходим е по-интензивен мониторинг на нивата на такролимус, като трябва да



се следи и бъбречната функция (креатининов клирънс), а при нужда дозата на такролимус трябва да се коригира.

Метотрексат

Съобщавани са повишени нива на метотрексат, когато е приеман заедно с инхибитори на протонната помпа. При приложение на високи дози метотрексат може да се обмисли временно прекъсване на 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 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 при приложението му в терапевтични дози не се очаква да окаже влияние върху детето.

Фертилитет

Проучвания при животни с рацемична смес омепразол, прилагани перорално, не показват ефект върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква Хелицид 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 такива се развият, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), са съобщавани във връзка с лечението с омепразол (вж. т. 4.4).



Списък на нежеланите реакции в табличен вид

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 системо-органния клас (СОК). Категориите по честота се дефинират като: 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; тежка хипомагнезиемия може да доведе до хипокалциемия. Хипомагнезиемия може също да бъде свързана с хипокалиемия.
Психични нарушения	
Нечести	Инсомния
Редки	Тревожност, объркване, депресия
Много редки	Агресивност, халюцинации
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие
Нечести	Замайване, парестезии, сомнолентност
Редки	Нарушения на вкуса
Нарушения на очите	
Редки	Замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Бронхоспазм
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
С неизвестна честота	Микроскопски колит
Хепато-билиарни нарушения	
Нечести	Повишаване на чернодробните ензими
Редки	Хепатит със или без иктер
Много редки	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
Редки	Алоpecia, фотосенсибилизация, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Много редки	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематозус



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Фрактури на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб (Вижте т. 4.4)
Редки	Артралгия, миалгия
Много редки	Мускулна слабост
Нечести	Фрактури на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб (Вижте т. 4.4)
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 и ограничени дългосрочни данни за безопасността 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: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8 1303 София, тел.: + 359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Налице е ограничена информация за ефектите на предозирането на омепразол при хора. В литературата са описани дози до 560 mg, като има и единични съобщения за еднократни перорални дози до 2400 mg омепразол (120 пъти 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, свързани с предозиране на омепразол, 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: Лекарства за лечение на пептична язва и гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
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. Той 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 $H^+ K^+-ATP$ -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

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

Ефект върху стомашната киселинна секреция

Пероралният прием на омепразол веднъж дневно осигурява бързо и ефикасно инхибиране на дневната и нощната киселинна секреция, като максималният ефект се постига в рамките на 4 дни след началото на лечението. При 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 $pH \geq 3$ 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.

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

*Ефект върху *H. pylori**

H. pylori е свързан с развитието на пептична язва – както дуоденална, така и стомашна. *H. pylori* е важен фактор за развитието на гастрит. *H. pylori* и стомашната киселина са основни фактори в развитието на пептична язва. *H. pylori* е основен фактор в развитието на атрофичен гастрит, който е свързан с повишен риск от 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.

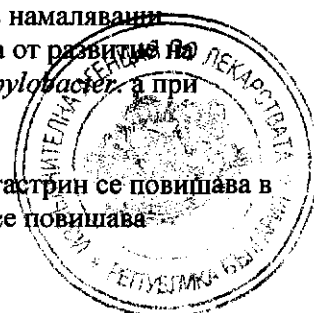
Изпитвани са двойни комбинации, като е установено, че са по-слабо ефикасни от тройните комбинации. Все пак те могат да влязат в съображение в случай, в които лечението с която и да е тройна комбинация е възпрепятствано от свръхчувствителност.

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 изглеждат 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*, а при хоспитализирани пациенти – евентуално и с *Clostridium difficile*.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти серумният гастрин се повишава в отговор на намалената киселинна секреция. Хромоградин А (CgA) също се повишава



вследствие намалената стомашна киселинност. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследвания за невроендокринни тумори. Наличните публикувани данни сочат, че лечението с инхибитори на протонната помпа трябва да бъде преустановено 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. Ако нивата на CgA и гастрин не са се нормализирали след 5 дни, изследванията трябва да бъдат повторени на 14-ия ден след спиране на лечението с омепразол.

При някои пациенти (както деца, така и възрастни) по време на продължително лечение с омепразол е бил наблюдаван повишен брой на Ентерохромафин подобни клетки, вероятно свързани с повишените нива на гастрин. Данните не са от 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%, без значение от дозата.

Ерадикация на H. pylori при деца

Заклучението 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 ентeрални гранули в капсули или таблетки. Абсорбцията на омепразол е бърза, като пиковата плазмeна 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 многократен прием еднократно дневно бионаличността се повишава до около 60%.

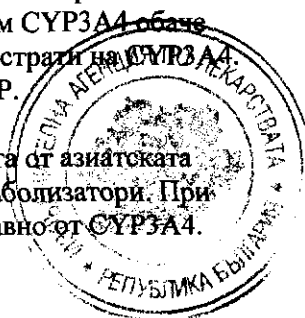
Разпределение

Привидният обем на разпределение при здрави доброволци е приблизително 0,3 l/kg телесно тегло. 97% от плазмения омепразол е свързан с 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 метаболитатори. При такива индивиди метаболизирането на омепразол вероятно се катализира главно от CYP3A4.



След многократен прием на омепразол 20 mg еднократно дневно средната AUC при бавни метаболизатори е приблизително 5 до 10 пъти по-голяма, отколкото при хората с функционално активен CYP2C19 (бързи метаболизатори). 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.

Линейност/не-линейност

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

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена 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.

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на прием на омепразол през целия живот на плъхове са наблюдавани хиперплазия на enteroхромафиноподобните 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



Пелети: Захарни сфери (съдържат не повече от 92% захароза, остатъкът се състои от царевично нишесте и е възможно да съдържа нишестен хидролизат и оцветители), лактоза, хипромелоза 2910/6, хипролоза, натриев лаурил сулфат, динатриев фосфат додекахидрат, метакрилова киселина - етилакрилат кополимер (1:1) 30% дисперсия, макрогол 6000, полисорбат 80, талк, пречистена вода.

Капсули:

- долна част: черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E 172), жълт железен оксид (E 172), титанов диоксид (E 171), желатин.
- горна част: червен железен оксид (E 172), жълт железен оксид (E 172), титанов диоксид (E 171), желатин.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Кафява, стъклена бутилка с бяла HDPE капачка на винт съдържаща сушител, сгъната картонена кутия.

oPA/Al/HDPE+PE + сушител+HDPE - Al блистер.

2 години

oPA/Al/PVC – Al блистер

Бяла HDPE бутилка с бяла пластмасова капачка на винт съдържаща сушител и предпазен пръстен предпазващ цялостта на оригиналната опаковка.

3 месеца след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

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

След първото отваряне използвайте продукта в рамките на 3 месеца. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази продукта от влага.

6.5 Данни за опаковката

1. Кафява, стъклена бутилка с бяла HDPE капачка на винт съдържаща сушител, сгъната картонена кутия.
2. oPA/Al/HDPE+PE + сушител+HDPE - Al блистер.
3. oPA/Al/PVC – Al блистер
4. Бяла HDPE бутилка с бяла пластмасова капачка на винт съдържаща сушител и предпазен пръстен предпазващ цялостта на оригиналната опаковка.

Размер на опаковката: 14, 28 или 90 капсули

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Zentiva k.s.,
U Kabelovny 130,102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000080

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

04.02.2000 г./ 29.03.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23.02.2023 г.

