



DEPRAZOL /ДЕПРАЗОЛ (omeprazole) Капсули 20mg

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- DEPRazole капсули 20mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 20mg омепразол како гастрорезистентни пелети

Експципиент: сахароза.

За комплетната листа на експципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Цврста желатинска капсула, тврда гастрозеристентно капсула
Бели до кремасти гастрорезистентни пелети во плаво обоени цврсти желатински капсули.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Капсулите Депразол се употребуваат за:

Возрасни

- Терапија на дуоденален улкус.
- Превенција на релапс на дуоденален улкус.
- Терапија на гастричен улкус.
- Превенција на релапс на гастричен улкус.
- Во комбинација со соодветни антибиотици, за ерадикација на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептичен улкус.
- Терапија на гастрични и дуоденални улкуси поврзани со НСАИЛ.
- Превенција на гастрични и дуоденални улкуси поврзани со НСАИЛ кај ризични пациенти.
- Терапија на рефлуксен езофагитис.
- Долготрајна терапија кај пациенти со излекуван рефлуксен езофагитис.
- Симптоматска терапија на гастроезофагеална рефлуксна болест.
- Терапија на Zollinger-Ellison синдром.

Педијатриска употреба



Деца над 1 година и ≥ 10 kg

- Терапија на рефлуксен езофагитис.
- Симптоматска терапија на пироза и регургитација на киселина при гастроезофагеална рефлуксна болест.

Деца и адолесценти над 4 години

- Во комбинација со антибиотици за терапија на дуоденален улкус предизвикан од *H. pylori*.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање кај возрасни

Терапија на дуоденален улкус

Препорачана доза кај пациенти со активен дуоденален улкус е 20 mg Депразол еднаш дневно. Кај повеќето пациенти, излекувањето настанува за 2 недели. Кај пациентите кои не се целосно излечени по почетната терапија, излекувањето настанува во следните две недели од терапијата. Кај пациентите со дуоденален улкус кој слабо реагира на терапија, се препорачува Депразол од 40 mg еднаш дневно и излекувањето вообичаено се постигнува за 4 недели.

Превенција на релапс на дуоденален улкус

За превенција на релапс на дуоденален улкус кај пациенти кои се негативни на *H. pylori* или кога не е возможна ерадикација на *H. pylori*, препорачана доза на Депразол е 20 mg еднаш дневно. Кај некои пациенти, може да биде доволна дневна доза од 10 mg. Доколку дојде до неуспех на терапијата, дозата може да се зголеми до 40 mg.

Терапија на гастричен улкус

Препорачана доза е 20 mg Депразол еднаш дневно. Кај повеќето пациенти, резултати од лекувањето се појавуваат за 4 недели. Кај оние пациенти кои нема да бидат целосно излекувани по почетната терапија, резултати од лекувањето вообичаено се појавуваат во дополнителни 4 недели од терапијата. Кај пациенти со гастричен улкус кој слабо реагираат на терапијата, се препорачува 40 mg Депразол еднаш дневно и резултати од лекувањето се појавуваат вообичаено за 8 недели.

Превенција на релапс на гастричен улкус

За превенција на релапс кај пациенти со гастричен улкус кој слабо реагираат на терапијата, препорачана доза е 20 mg Депразол еднаш дневно. По потреба, дозата може да се зголеми до 40 mg Депразол еднаш дневно.

*Ерадикација на *H. pylori* кај пептична улкусна болест*

За ерадикацијата на *H. pylori*, изборот на антибиотици треба да се направи врз основа на подносливоста за секој пациент поединечно и во согласност со националните, регионалните и локалните модели за резистенција, како и терапевтски водичи.

- Депразол 20 mg + кларитромицин 500 mg + амоксицилин 1000 mg, секој од нив два пати дневно во период од 1 недела или



- Депразол 20 mg + кларитромицин 250 mg (алтернативно 500 mg) + метронидазол 400 mg (или 500 mg или тинидазол 500 mg), секој од нив два пати дневно во период од 1 недела или
- Депразол 40 mg еднаш дневно со амоксицилин 500 mg и метронидазол 400 mg (или 500 mg или тинидазол 500 mg), двата три пати дневно во период од 1 недела.

При секој од режимите, доколку пациентот е сеуште *H. pylori* позитивен, терапијата треба да се повтори.

Терапија на гастрични и дуоденални улкуси поврзани со НСАИЛ

За терапија на гастрични и дуоденални улкуси поврзани со НСАИЛ, препорачана доза е 20 mg Депразол еднаш дневно. Кај повеќето пациенти, резултати од лекувањето се појавуваат за 4 недели. Кај оние пациенти кои нема да бидат целосно излекувани по почетната терапија, лекувањето вообичаено трае дополнителни 4 недели.

Превенција на гастрични и дуоденални улкуси асоцирани со НСАИЛ кај ризични пациент

За превенција на гастрични или дуоденални улкуси поврзани со НСАИЛ кај ризични пациенти (возраст > 60, претходна историја на гастричен и дуоденален улкус, претходна историја на крварење од горниот дел на дигестивниот тракт), препорачана доза е 20 mg Депразол еднаш дневно.

Терапија на рефлуксен езофагитис

Препорачана доза е 20 mg Депразол еднаш дневно. Кај повеќето пациенти, резултати од лекувањето се појавуваат за 4 недели. Кај оние пациенти кои нема да бидат целосно излекувани по почетната терапија, лекувањето вообичаено трае дополнителни 4 недели.

Кај пациентите со тешка форма на езофагитис, се препорачува 40 mg Депразол еднаш дневно и лекувањето вообичаено трае 8 недели.

Долготрајна терапија кај пациенти со излекуван рефлуксен езофагитис

За долготрајна терапија кај пациенти со излекуван рефлуксен езофагитис, препорачана доза е 10 mg Депразол еднаш дневно. По потреба, дозата може да се зголеми до 20–40 mg Депразол еднаш дневно.

Симптоматска терапија на гастроезофагеална рефлуксна болест

Препорачана доза е 20 mg Депразол дневно. Пациентите може соодветно да одговорат на терапијата и со доза од 10 mg дневно, па затоа потребно е индивидуално прилагодување на дозирањето.

Доколку по 4 недели од терапијата со 20 mg Депразол дневно не се постигне контрола на симптомите, се препорачува натамошно испитување.

Терапија на Zollinger-Ellison синдром

Кај пациенти со Zollinger-Ellison синдром, дозата треба индивидуално да се прилагоди и терапијата да се продолжи се додека е клинички индицирано. Препорачаната почетна доза е 60 mg Депразол дневно. Сите пациенти со тешки заболувања и несоодветен одговор на другите терапии беа ефикасно контролирани и повеќе од 90% од пациентите останаа на дози на Депразол од 20–120 mg дневно.



Кога дозата ќе надмине 80 mg Депразол дневно, дозата треба да се подели и да се дава два пати дневно.

Дозирање кај деца

Деца над 1 година и со тежина ≥ 10 kg

Терапија на рефлуксен езофагитис

Симптоматска терапија на пироза и регургитација на киселина кај гастроэзофагеална рефлуксна болест

Препорачано дозирање:

Возраст	Тежина	Дозирање
≥ 1 година	10–20 kg	10 mg еднаш дневно. Дозата може да се зголеми до 20 mg еднаш дневно, по потреба.
≥ 2 години	>20 kg	20 mg еднаш дневно. Дозата може да се зголеми до 40 mg еднаш дневно, по потреба.

Рефлуксен езофагитис: Терапијата трае 4–8 недели.

Симптоматска терапија на пироза и регургитација на киселина при гастроэзофагеална рефлуксна болест:

Терапијата трае 2–4 недели. Доколку не се постигне контрола на симптомите по 2–4 недели, потребни се натамошни испитувања на пациентот.

Деца и адолесценти над 4 години

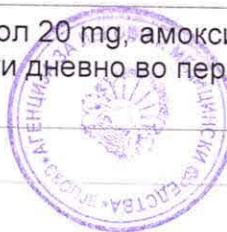
Терапија на дуоденален улкус предизвикан од *H. pylori*

При избор на соодветна комбинирана терапија, треба да се земат во предвид официјалните национални, регионални и локални водичи за бактериска резистентност, времетраењето на терапијата (најчесто 7 дена, но некогаш и до 14 дена) и соодветната употреба на антибиотици.

Терапијата треба да ја надгледува специјалист.

Препораки за дозирање:

Тежина	Дозирање
15–30 kg	Комбинација со два антибиотика: Депразол 10 mg, амоксицилин 25 mg/kg телесна тежина и кларитромицин 7,5 mg/kg телесна тежина се даваат заедно два пати дневно во период од 1 недела.
31–40 kg	Комбинација со два антибиотика: Депразол 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесна тежина се даваат два пати дневно во период од 1 недела.
> 40 kg	Комбинација со два антибиотика: Депразол 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се даваат два пати дневно во период од 1 недела.



Посебни популации

Нарушена ренална функција

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациентите со нарушена ренална функција (погледнете во точка 5.2).

Нарушена хепатална функција

Кај пациентите со нарушена хепатална функција, може да биде доволна дневна доза од 10–20 mg (погледнете во точка 5.2).

Постари (> 65 години)

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај постари лица (погледнете во точка 5.2).

Начин на администрација

Капсулите Депразол се препорачува да се земаат наутро, по можност пред јадење и да се голтаат цели со половина чаша вода. Капсулите не смеат да се цвакаат или дробат.

За пациенти кои имаат потешкотии со голтањето и за деца кои можат да пијат или голтаат полуцврста храна

Пациентите можат да ја отворат капсулата и да ја голтнат содржината со половина чаша вода или содржината да ја измешаат во слабо кисела течност, на пр. овошен сок, пасирано јаболко или негазирана вода. Пациентите треба да се советуваат дека дисперзијата треба да се земе веднаш (или во период од 30 минути) и секогаш да се промеша веднаш пред пиење, потоа во чашата да се додаде вода за да се исплакне остатокот, а додадената вода да се испие.

Пациентите исто така можат да ги голтнат пелетите од капсулата со половина чаша вода. Ентерично обложените пелети не смеат да се цвакаат.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на омепразол, супституирани бензимидазоли или на некој од екципиентите (видете во делот 6.1).

Омепразолот, како и другите инхибитори на протонската пумпа (ИПП), не смее да се употребува истовремено со нелфинавир (погледнете во точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Во присуство на некој алармантен симптом (како значајно ненадејно губење на телесната тежина, повраќање кое се повторува, дисфагија, хематемеза или мелена) и кога постои сомнеж или присуство на гастричен улкус, треба да се исклучи малигно заболување, затоа што терапијата може да ги ублажи симптомите и да ја одложи дијагнозата.

Не се препорачува истовремена администрација на атазанавир со инхибитори на протонската пумпа (погледнете во точка 4.5). Доколку се процени дека комбинацијата од атазанавир со инхибитор на протонската пумпа не може да се избегне, се препорачува внимателно клиничко следење (на пр. титар на вирус)



заедно со зголемување на дозата на атазанавир до 400 mg со 100 mg ритонавир; дозата на омепразол од 20 mg не треба да се надмине.

Омепразолот, како и сите лекови кои го блокираат лачењето на киселина, може да ја намали апсорпцијата на витамин B₁₂ (цијанокобаламин) поради хипохлорхидрија или ахлорхидрија. Ова треба да се има во предвид кај пациентите со намалено телесно депо на витамин B₁₂ или ризик фактори за намалена апсорпција на витамин B₁₂ при долготрајна терапија.

Омепразолот е CYP2C19 инхибитор. При започнување или прекин на терапијата со омепразол, треба да се има во предвид неговиот потенцијал за интеракции со лекови кои се метаболизираат преку CYP2C19. Беше забележана интеракција помеѓу клопидогрел и омепразол (погледнете во точка 4.5). Не е јасна клиничката релевантност на оваа интеракција. Како мерка на претпазливост, треба да се одбегнува истовремена употреба на омепразол и клопидогрел.

Кај пациенти третирани со ИПП, како што е омепразолот, беше забележана тешка хипомагнезе-мија која перзистираше најмалку 3 месеци, а во повеќето случаи и 1 година. Може да се појават сериозни манифестации на хипомагнеземија, како што се: замор, тетанија, делириум, конвулзии, зашеметеност и вентрикуларна аритмија, но тие може да започнат постепено и како резултат на тоа да се занемарат. Кај повеќето афектирани пациенти, хипомагнеземијата се подобри по давање на магнезиум и по прекин на терапијата со ИПП.

Кај пациентите кои се очекува дека ќе бидат на продолжена терапија или кои земаат ИПП со дигоксин или лекови кои можат да предизвикаат хипомагнеземија (како што се диуретици), здравствените работници треба да го измерат нивото на магнезиум пред започнување на терапијата со ИПП и повремено за време на терапијата.

Инхибиторите на протонската пумпа, особено ако се употребуваат во високи дози и подолго време (>1 година), можат умерено да го зголемат ризикот за фрактури на колкот, на карпалниот зглоб или на `рбетот, претежно кај постарите пациенти или кај пациенти кај кои се присутни други познати ризик фактори. Опсервациските студии укажуваат на тоа дека инхибиторите на протонската пумпа можат да го зголемат вкупниот ризик за фрактура за 10–40%. Дел од ова зголемување може да се должи и на други ризик фактори. Кај пациентите со ризик за остеопороза потребна е соодветна грижа во согласност со тековните клинички водичи, како и соодветен внес на витамин Д и калциум.

Субакутен кожен лупус еритематозус (SCLE)

Инхибиторите на протонската пумпа многу ретко се поврзани со случаи на SCLE.. Доколку се појават лезии особено на пределите кои се изложени на сонце, и доколку се придружени со артралгија, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош и лекарот треба веднаш да ја прекине терапијата со Депазол. SCLE после првиот третман со инхибитори на протонска пумпа може да го зголеми ризикот на SCLE со друг инхибитор на протонска пумпа.

Влијание врз лабораториските тестови

Зголеменото ниво на А (CgA) може да има влијание врз испитувањата за невроендокрини тумори. За да се избегне ова влијание, терапијата со омепразол треба привремено да се прекине пет дена пред мерењата на нивото на CgA. (видете во делот 5.1). Ако CgA и нивоата на гастрин не се вратени во референтните вредности по почетното мерење, мерење треба да се повтори по 14 дена од денот на престанокот на третманот со инхибиторот на протонска пумпа.

Кај некои деца со хронични заболувања може да има потреба од долготрајна терапија иако тоа не е препорачливо.

Депразол содржи сахароза. Пациентите со ретки наследни болести на нетолеранција на фруктоза, глукозно-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сахараза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

Терапијата со инхибитори на протонската пумпа може да доведе до слабо зголемен ризик за гастроинтестинални инфекции како *Salmonella* и *Campylobacter* (погледнете во точка 5.1).

Како што е случај и со сите долготрајни терапии, особено кога се надминува период од 1 година, потребно е редовно следење на пациентите.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Дејства на омепразолот врз фармакокинетиката на други активни супстанции

Активни супстанции чија апсорпција зависи од pH

Намалената интрагастрична киселост за време на терапијата со омепразол може да ја зголеми или намали апсорпцијата на активните супстанции чија апсорпција зависи од желудечната pH.

Нелфинавир, атазанавир

Нивоата на нелфинавир и атазанавир во плазмата се намалуваат при истовремена администрација со омепразол.

Контраиндицирана е истовремена администрација на омепразол со нелфинавир (погледнете во точка 4.3). Ко-администрацијата на омепразол (40 mg еднаш дневно) го намали просечното изложување на нелфинавир за приближно 40% и просечното изложување на фармаколошки активниот метаболит М8 беше намалено за приближно 75–90%. Интеракцијата може исто така да вклучи и CYP2C19 инхибиција.

Не се препорачува истовремена администрација на омепразол со атазанавир (погледнете во точка 4.4). Истовремената администрација на омепразол (40 mg еднаш дневно) и атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg кај здрави волонтери резултираше со 75% намалување на изложеноста на атазанавир. Зголемувањето на дозата на атазанавир до 400 mg не го надомести влијанието на омепразол врз изложеноста на атазанавир. Истовремената администрација на омепразол (20 mg еднаш дневно) со атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg кај здрави волонтери резултираше со намалување на изложеноста на атазанавир за приближно 30% во споредба со атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднаш дневно.

Дигоксин

Истовремената терапија со омепразол (20 mg дневно) и догексин кај здрави лица ја зголеми биорасположивоста на дигексин за 10%. Ретко беше забележана токсичност од дигексин. Сепак, потребна е претпазливост кога омепразолот се дава во високи дози кај постари пациенти. Во таков случај потребно е зголемено следење на терапијата со дигексин.

Клопидогрел

Резултати од студии кај здрави доброволци покажаа фармакокинетски (PK) / фармакодинамски (PD) интеракција помеѓу клопидогрел (300 mg ударна доза / 75 mg на ден, доза на одржување) и омепразол (80 mg дневно) што резултира со намалена изложеноста на активниот метаболит клопидогрел во просек за 46% и намалување на максималната инхибиција (ADP индуцирана) агрегацијата на тромбоцитите во просек за 16%.

Неконзистентни податоци за клинички последици од PK / PD интеракција на омепразол во однос на големи кардиоваскуларни настани се пријавени од двете набљудување и клинички студии. Како мерка на претпазливост, истовремената употреба на омепразол и клопидогрел треба да се избегнуваат (види дел 4.4).

Други активни супстанции

Апсорпцијата на посаконазол, ерлотиниб, кетоназол и итраконазол е сигнификантно намалена и затоа може да биде нарушена клиничката ефикасност. Треба да се избегнува истовремена употреба на посаконазол и ерлотиниб.

Активни супстанции кои се метаболизираат преку CYP2C19

Омепразолот е умерен инхибитор на CYP2C19, кој е главниот метаболизирачки ензим на омепразол. Според тоа, метаболизмот на истовремено земените активни супстанции кои исто така се метаболизираат преку CYP2C19 може да се намали и да се зголеми нивната системска изложеност. Примери за вакви лекови се R-варфарин и други антагонисти на витамин K, цилостазол, диазепам и фенитоин.

Цилостазол

Омепразолот кој беше даван во дози од 40 mg кај здрави лица при една вкрстена студија, ги зголеми C_{max} и AUC на цилостазолот за 18% и 26%, соодветно и на еден од неговите активни метаболити за 29% и 69%, соодветно.

Фенитоин

Се препорачува следење на концентрацијата на фенитоин во плазмата за време на првите две недели по започнувањето на терапијата со омепразол и доколку се направи прилагодување на дозата на фенитоин се препорачува следење и понатамошно прилагодување на дозата по прекин на терапијата со омепразол.

Непознат механизам

Саквинавир

Истовремената администрација на омепразол со саквинавир/ритонавир резултираше со зголемено ниво на саквинавир во плазмата до приближно 70%, поврзано со добра подносливост кај ХИВ инфицираните пациенти.

Такролимус

Истовремената администрација на омепразол беше утврдено дека го зголемува нивото на такролимус во серумот. Се препорачува зголемено следење на



концентрациите на такролимус, како и на реналната функција (креатинин клиренс) и доколку е потребно прилагодување на дозата на такролимус.

Метотрексат

Кога се дава заедно со инхибитори на протонската пумпа, беше утврдено дека кај некои пациенти нивото на метотрексат се зголемува. При администрација на високи дози на метотрексат, може да има потреба од привремено повлекување на омепразолот од терапијата.

Ефеки на други активни супстанции врз фармакокинетиката на омепразол

Инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Омепразолот се метаболизира преку CYP2C19 и CYP3A4, затоа активните супстанции за кои е познато дека го инхибираат CYP2C19 или CYP3A4 (како кларитромицин и вориконазол) можат да го зголемат серумското ниво на омепразол преку намалување на стапката на метаболизирање на омепразолот. Истовремената терапија со вориконазол резултираше со повеќе од двојно зголемување на изложеноста на омепразолот. Високите дози на омепразолот беа добро толерирани, и вообичаено не е потребно прилагодување на дозата на омепразол. Сепак, потребно е прилагодување на дозирањето кај пациенти со тешки хепатални заболувања и доколку е индицирана долготрајна терапија.

Индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Активните супстанции за кои е познато дека го индуцираат CYP2C19 или CYP3A4 или двата (како рифампицин и кантарион) можат да доведат до намалување на нивото на омепразол во серумот преку зголемување на стапката на метаболизирање на омепразолот.

4.6 Бременост, доење и плодност

Бременост

Резултатите од три потенцијалните епидемиолошки студии (повеќе од 1000 изложени резултати) не покажуваат негативни ефекти на омепразол на бременоста или на здравјето на фетусот / новороденчето. Омепразол може да се користи во текот на бременоста.

Доење

Омепразол се излучува во мајчиното млеко, но не е веројатно да влијае на Вашето дете кога се користат терапевтски дози.

Плодност

Анималните студии со рацемската мешавина на омепразол, дадена од страна на орална администрација не покажуваат ефекти во однос на плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Омепразол најверојатно нема влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. Може да се појават несакани дејства како зашеметеност и нарушувања на видот (погледнете во точка 4.8). Во таков случај, пациентите не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на профилот на безбедност

Најчести несакани дејства (кај 1–10% од пациентите) се главоболка, абдоминална болка, констипација, дијареа, флатуленција и гадење/повраќање.

Табеларен список на несакани реакции

Следните несакани дејства беа утврдени или очекувани во програмата за клинички испитувања со омепразол и во пост-маркетиншкиот период. Ниту едно од нив не беше зависно од дозата. Несаканите дејства кои се наведени подолу се класифицирани според честотата и групата на органски системи. Категориите за честота се дефинирани во согласност со следните критериуми: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Група на органски системи/честота	Несакани дејства
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Ретки:	леукопенија, тромбоцитопенија
Многу ретки:	агранулоцитоза, панцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Ретки:	хиперсензитивни реакции, како покачена телесна температура, ангиоедем и анафилактична реакција/шок
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
Ретки:	хипонатремија
Непознати:	Хипомагнезимија; потешок случај на хипомагнезимија може да резултира во хипокалцемија. Хипомагнезимијата може да е придружена со хипокалиемија
Психијатриски нарушувања	
Помалку чести:	несоница
Ретки:	агитација, конфузија, депресија
Многу ретки:	агресија, халуцинации
Нарушувања на нервниот систем	
Чести:	главоболка
Помалку чести:	зашеметеност, парестезија, поспаност
Ретки:	нарушен осет за вкус
Нарушувања на очите	
Ретки:	заматен вид
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	
Помалку чести:	вртоглавица



Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Ретки:	bronхоспазам
Гастроинтестинални нарушувања	
Чести:	Болка во стомакот, констипација, дијареа, флатуленција, гадење/повраќање
Ретки:	сува уста, стоматитис, гастроинтестинална кандидијаза
Многу ретки:	Микроскопски колитис
Хепато-билијарни нарушувања	
Помалку чести:	покачени црнодробни ензими
Ретки:	хепатитис со или без жолтица
Многу ретки:	хепатална слабост, енцефалопатија кај пациенти со претходно постоечко заболување на црниот дроб
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Помалку чести:	дерматитис, пруритус, исип, уртикарија
Ретки:	алопеција, фотосензитивност
Многу ретки:	еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза (TEN)
Непознати:	Субакутен кожен лупус еритематозус (види дел 4.4)
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
Помалку чести:	фрактура на колкот, рачниот зглоб или `рбетот
Ретки:	артралгија, мијалгија
Многу ретки:	мускулна слабост
Ренални и уринарни нарушувања	
Ретки:	интерстицијален нефритис
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	
Многу ретки:	гинекомастија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
Помалку чести:	мачнина, периферен едем
Ретки:	зголемено потење

Педијатриска популација

Безбедноста на омепразолот беше испитувана кај вкупно 310 деца на возраст од 0 до 16 години со заболувања поврзани со зголемено лачење на киселина. Постојат ограничени податоци за безбедноста при долготрајна употреба кај 46 деца кои примале терапија на одржување со омепразол за време на клиничка студија за тешка форма на ерозивен езофагитис која траела до 749 дена. Профилот на несакани дејства беше претежно ист како кај возрасните и при краткотрајна и при

долготрајна терапија. Нема долготрајни податоци за дејствата на терапијата со омепразол во периодот на пубертетот и растот.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомневање за несакана реакција по одобрување на лекот е важно. Тоа им овозможува континуирано следење на корист / ризик биланс на лекот. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции.

4.9 Предозирање

Достапните информации за дејствата од предозирањето со омепразол кај луѓето се ограничени. Во литературата, опишани се дози до 560 mg и добиени се повремени извештаи за еднократни перорални дози до 2400 mg омепразол (120 пати повеќе од вообичаената препорачана клиничка доза). Беа забележани симптоми од типот на гадење, повраќање, зашеметеност, болка во stomакот, дијареа и главоболка. Во поединечни случаи, беа опишани и апатија, депресија и конфузија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Лекови за нарушувања поврзани со киселина, инхибитори на протонската пумпа,
АТС код: A02BC01.

Механизам на дејство

Омепразолот е рацемска смеса од два енантиомери, тој го намалува лачењето на желудечната киселина преку високо таргетиран механизам на дејство. Претставува специфичен инхибитор на протонската пумпа во париеталните клетки. Има брзо дејство и овозможува контрола преку реверзибилна инхибиција на лачењето на желудечна киселина со еднаш дневно дозирање.

Омепразолот е слаба база и се концентрира и конвертира во активна форма во средина со висок ацидитет во интраклеточните каналикули на париеталната клетка каде што го инхибира ензимот H^+K^+ -АТРаза – протонската пумпа. Ова дејство врз крајниот чекор од процесот на формирање на желудечната киселина е дозно зависно и обезбедува високо ефикасна инхибиција и на базалната и на стимулираната секреција на киселина, независно од дразбата.

Фармакодинамика

Сите забележани фармакодинамски дејства можат да се објаснат со дејството на омепразолот врз секрецијата на киселина.

Дејство врз секрецијата на желудечна киселина

Пероралното еднаш дневно дозирање на омепразолот овозможува брза и ефикасна инхибиција на дневното и ноќното лачење на желудечната киселина со постигување на максимално дејство за 4 дена од почетокот на терапијата. Со употреба на омепразол од 20 mg, просечното намалување од најмалку 80% за 24-часовниот интрагастричен ацидитет потоа се одржува кај пациентите со дуоденален улкус, со просечно намалување на максималното лачење на киселина по стимулација со пентагастрин од приближно 70%, 24 часа по дозирањето.

Пероралната доза на омепразол од 20 mg одржува интрагастрична pH од ≥ 3 за просечно време од 17 часа од 24-часовниот период кај пациенти со дуоденален улкус.

Како последица на намаленото лачење на киселина и намален интрагастричен ацидитет, омепразолот дозно зависно го намалува/нормализира изложувањето на езофагусот на киселина кај пациенти со гастроезофагеална рефлуксна болест. Инхибицијата на секрецијата на киселина е поврзана со површината под кривата на плазма концентрација во однос на времето (AUC) на омепразол, а не со актуелната концентрација во плазмата во даденото време.

Не беше забележана тахифилаксија за време на терапијата со омепразол.

Дејство врз *H. pylori*

Бактеријата *H. pylori* е поврзана со пептичниот улкус, вклучувајќи дуоденален и гастричен улкус. *H. pylori* е главен фактор за развој на гастритис. *H. pylori* заедно со желудечната киселина се главни фактори во развој на пептичен улкус. *H. pylori* е главен фактор за развој на атрофичен гастритис кој е поврзан со зголемен ризик за развој на карцином на желудник.

Ерадикацијата на *H. pylori* со омепразол и антибиотици е поврзана со високи стапки на излекување и долготрајна ремисија од пептичен улкус.

Двојните терапии беа испитувани и беше утврдено дека се помалку ефикасни од тројните терапии. Сепак, тие може да се земат во предвид во случаи кога познатата хиперсензитивност ја оневозможува употребата на било која тројна комбинација.

Други дејства поврзани со инхибицијата на киселина

При долготрајна терапија, беше забележана за одреден степен зголемена честота на гастрични glandularни цисти. Овие промени кои се физиолошка последица на изразената инхибиција на секрецијата на киселина, се бенигни и се смета дека се реверзibilни.

Намалената желудечна киселост поради било која причина, вклучувајќи ги и инхибиторите на протонската пумпа, го зголемува бројот на бактериите во желудникот кои се нормално присутни во гастроинтестиналниот тракт. Терапијата со лекови кои го намалуваат лачењето на киселина може да доведе до слабо зголемување на ризикот за гастроинтестинални инфекции, како што се *Salmonella* и *Campylobacter* кај хоспитализираните пациенти можно е и *Clostridium difficile*.

За време на третманот со антисекреторни лекови, серумски гастрин се зголемува како одговор на намалена секреција на киселина. CGA, исто така, се зголемува како резултат на намалена гастрична киселост. Зголеменото ниво CGA може да се меша со истражувањето на невроендокрини тумори. Достапните објавени докази укажуваат дека инхибитори на протонската пумпа треба да се прекинат од 5 дена и 2 недели пред CGA мерења. Оваа е да се овозможи нивоата на CGA кои би можеле да се лажно покачени следејќи го третманот PPI да се врати во референтните вредности.

Зголемен број на ECL клетки можеби е поврзано со зголемување на нивото на серумски гастрин, ова било забележано кај некои пациенти (деца и возрасни) во



текот на долготрајниот третман со омепразол. Наодите се сметаат дека се немаат клиничко значење.

Педијатриска употреба

При една неконтролирана студија кај деца (на возраст од 1 до 16 години) со тешка форма на рефлуксен езофагитис, омепразолот во дози од 0,7 до 1,4 mg/kg ја подобри состојбата со езофагитисот кај 90% од случаите и сигнификантно ги намали симптомите на рефлукс. При една единечна слепа студија, децата на возраст од 0–24 месеци со клинички дијагностицирана гастроезофагеална рефлуксна болест беа третирани со 0,5, 1,0 или 1,5 mg омепразол/kg. Честотата на епизодите на повраќање/регургитација се намали за 50% по 8 недели од почетокот на терапијата независно од дозата.

Ерадикација на *H. pylori* кај деца

При една рандомизирана, двојно слепа клиничка студија (Héliot студија) беше заклучено дека омепразолот во комбинација со два антибиотика (амоксацилин и кларитромицин) е безбеден и ефикасен во терапијата на инфекција со *H. pylori* кај деца на возраст од 4 години и постари со гастритис: стапка на ерадикација на *H. pylori*: 74,2% (23/31 пациенти) со омепразол + амоксицилин + кларитромицин наспроти 9,4% (3/32 пациенти) со амоксицилин + кларитромицин. Сепак, немаше докази за било каков клинички бенефит во однос на диспептичните симптоми. Во оваа студија нема достапно ниту една информација за деца до 4 години.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Омепразол и омепразол магнезиум се нестабилни под дејство на киселина и затоа се администрираат перорално како ентерично обложени гранули во капсули или таблети. Апсорпцијата на омепразолот е брза, со максимално ниво во плазмата кое се јавува за приближно 1–2 часа по земање на дозата. Апсорпцијата на омепразолот се одвива во тенкото црево и вообичаено завршува за 3–6 часа. Истовременото земање на храна нема влијание врз биорасположивоста. Системската расположивост (биорасположивост) по еднакратна перорална доза на омепразол изнесува приближно 40%. По повеќекратно еднаш дневно дозирање, биорасположивоста се зголемува до приближно 60%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција кај здрави лица е приближно 0,3 l/kg телесна тежина. Омепразолот е 97% врзан за плазма протеините.

Метаболизам

Омепразолот целосно се метаболизира преку цитохром P450 системот (CYP). Главниот дел од овој метаболизам зависи од полиморфно изразениот CYP2C19, кој е одговорен за формирање на хидроксиомепразол, кој е главен метаболит во плазмата. Останатиот дел е зависен од друг специфичен изоформ, CYP3A4, кој е одговорен за формирањето на омепразол сулфон. Како последица на високиот афинитет на омепразолот за CYP2C19, постои можност за компетитивна инхибиција и метаболни лек-лек интеракции со други супстрати за CYP2C19. Сепак, поради нискиот афинитет за CYP3A4, омепразолот нема потенцијал да го инхибира метаболизмот на други CYP3A4 супстрати. Дополнително на тоа, омепразолот нема инхибиторно дејство врз главните CYP ензими.

Приближно 3% од белата популација и 15–20% од азиската популација немаат функционален CYP2C19 ензим и се наречени слаби метаболизери. Кај овие лица, метаболизмот на омепразолот веројатно е претежно катализиран од CYP3A4. По повеќекратно еднаш дневно дозирање на 20 mg омепразол, просечната вредност за AUC беше приближно 5 до 10 пати повисока кај слабите метаболизери отколку кај лицата кои имаат функционален CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизери). Просечната максимална концентрација во плазмата беше исто така повисока за 3 до 5 пати. Овие наоди немаат влијание врз дозирањето на омепразолот.

Екскреција

Полуживотот на елиминација на омепразолот од плазмата е вообичаено пократок од 1 час и по еднократно и по повеќекратно перорално еднаш дневно дозирање. Омепразолот целосно се елиминира од плазмата помеѓу дозите без тенденција за акумулирање при еднаш дневно дозирање. Приближно 80% од пероралната доза на омепразолот се излачува во облик на метаболити во урината, а остатокот во фецесот, претежно потекнувајќи од секрецијата преку жолчката.

Линеарност / нелинеарност

Вредноста на AUC на омепразолот се зголемува со повеќекратна администрација. Ова зголемување е дозно зависно и резултира со нелинеарна доза-AUC однос по повторена администрација. Оваа зависност од времето и дозата се должи на намалувањето на метаболизмот на прв преод и системскиот клиренс на омепразолот, веројатно предизвикано од инхибицијата на CYP2C19 ензимот од страна на омепразолот и/или неговите метаболити (на пр. сулфон). Не беше утврдено дека метаболитите имаат дејство врз секрецијата на желудечна киселина.

Посебни популации

Нарушена хепатална функција

Метаболизмот на омепразолот кај пациентите со дисфункција на црниот дроб е нарушен, што води до зголемување на вредноста на AUC. Омепразолот не покажа тенденција за акумулирање при еднаш дневно дозирање.

Нарушена ренална функција

Фармакокинетиката на омепразолот, вклучувајќи ги и системската биорасположивост и стапката на елиминација, не се променети кај пациентите со намалена ренална функција.

Постари пациенти

Стапката на метаболизирање на омепразолот е за одреден степен намалена кај постарите лица (на возраст од 75–79).

Педијатриски пациенти

При терапија со препорачаните дози кај деца на возраст од 1 година, беа добиени слични концентрации во плазмата како и кај возрасните. Кај децата помали од 6 месеци, клиренсот на омепразол е низок поради нивниот низок капацитет за метаболизирање на омепразолот.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста



Во студиите во текот на целиот животен век кај стаорци третирани со омепразол, забележани се хиперплазија на гастричните ECL-клетки и карциноиди. Овие промени се резултат на продолжената хипергастринемија која е последица на инхибицијата на киселина. Слични наоди беа утврдени по терапија со H_2 -рецепторни антагонисти, инхибитори на протонската пумпа и по парцијална фундектомија. Според тоа, овие промени не се последица на директното дејство на било која од активните супстанции поединечно.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Сахароза
Пченкарен скроб
Натриум лаурил сулфат
Безводен динатриум фосфат
Манитол
Хипромелоза
Макрогол
Талк
Полисорбат 80
Титаниум диоксид
Метакрилна киселина- етил акрилат
Прочистрена вода

6.2 Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3 Рок на употреба

24 месеци од датумот на прозивовство.

Лекот да не се употребува по истекување на рокот на употреба.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 25°C , на суво место.

Капсулите мора да се искористат во рок од 1 месец по отварањето на пакувањето, ако остане било која количина од лекот после овој временски период да не се употребува.

ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА ПОДАЛЕКУ ОД ДОФАТ НА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

HDPE шише 30ml со цврст полиетиленски затварач.
HDPE шише x 14 капсули / кутија

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, ПАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Неупотребениот лек се уништува согласно важечките прописи.

7.0 ПРОИЗВОДИТЕЛ



Deva Holding A.S.- Текирдаг, Турција

8.0 Носител на одобрението за промет во Република Македонија:
РИФАМ ДОО, Гостивар, Р. Македонија

9.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

10.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

11.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Март, 2017

