

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

ОМЕПРАЗОЛ / ОМЕПРАЗОЛ, 20 mg, гастрорезистентна капсула

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 гастрорезистентна капсула содржи 20 mg омепразол, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Гастрорезистентна капсула

4 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Омепразол капсулите се индицирани 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, ерадикација на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептичен улкус;
- Терапија на гастрични и дуоденални улкуси предизвикани од НСАИЛ
- Превенција на гастричен и дуоденален улкус предизвикан од НСАИЛ кај пациенти со ризик;
- Терапија на рефлуксен езофагитис;
- Долготрајно лекување на пациенти со излекуван рефлуксен езофагитис;
- Терапија на симптоматска гастро-езофагеална рефлуксна болест;
- Третман на Zollinger-Ellison-ов синдром.

Педијатриска употреба

Деца на возраст над 1 година и ≥ 10 kg телесна тежина

- Терапија на рефлуксен езофагитис;
- Симптоматски третман на ждригавица и регургитација на киселина при гастро-езофагеална рефлуксна болест.

Деца над 4 годишна возраст и адолесценти

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



4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни

Терапија на дуоденален улкус

Препорачана доза кај пациенти со активен дуоденален улкус е 20 mg омепразол еднаш дневно. Кај повеќето пациенти излекувањето настапува во тек на две недели. Кај оние пациенти кои не се потполно излекувани во тек на почетното лекување, излекувањето обично настапува во текот на следните две недели. Кај пациенти кои слабо одговараат на терапија, се пропрачува доза од 40 mg омепразол еднаш дневно и излекувањето обично се постигнува во тек на 4 недели.

Превенција на релапс на дуоденален улкус

За превенција на релапс на дуоденален улкус кај пациенти негативни на *H. pylori* или кога ерадикацијата на *H. pylori* не е возможна, препорачана доза е 20 mg омепразол еднаш дневно. Кај некои пациенти дневна доза од 10 mg може да биде доволна. Во случај на недостаток на одговор на терапијата, дозата може да биде зголемена до 40 mg.

Терапија на гастричен улкус

Препорачана доза е 20 mg омепразол еднаш дневно. Кај повеќето пациенти излекувањето се јавува во тек на 4 недели. Кај оние пациенти кои не се потполно излекувани по иницијалната терапија, потполно излекување настапува во тек на следните 4 недели. Кај пациенти кои имаат слаб одговор на терапијата, се препорачува доза од 40 mg омепразол еднаш дневно и излекувањето обично се постигнува во тек на 8 недели.

Превенција на релапс на гастричен улкус

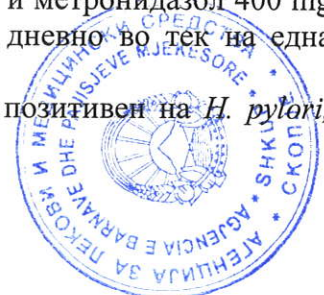
За превенција на релапс кај пациенти кои имаат слаб одговор на терапијата за гастричен улкус, препорачана доза е 20 mg омепразол еднаш дневно. Доколку е потребно, дозата може да се зголеми до 40 mg омепразол еднаш дневно.

*Ерадикација на *H. pylori* кај пептичен улкус*

За ерадикација на *H. pylori* изборот на антибиотици треба да биде индивидуален според толеранцијата за лекови на пациентот, и треба да биде во согласност со националните, регионалните и ликалните водичи за резистентност и терапија.

- омепразол 20 mg + кларитромицин 500 mg + амоксицилин 1000 mg, два пати дневно во тек на една недела, или,
- омепразол 20 mg + кларитромицин 250 mg (алтернативно 500 mg) + метронидазол 400 mg (или 500 mg или тинидазол 500 mg), два пати дневно во тек на една недела, или,
- омепразол 40 mg еднаш дневно со амоксицилин 500 mg и метронидазол 400 mg (или 500 mg или тинидазол 500 mg), обата три пати дневно во тек на една недела.

Во секој од овие третмани, доколку пациентот е се уште позитивен на *H. pylori*, терапијата може да се повтори.



Терапија на гастричен и дуоденален улкус предизвикан од НСАИЛ

За терапија на гастричен и дуоденален улкус предизвикан од НСАИЛ, препорачана доза е 20 mg омепразол, еднаш дневно. Кај повеќето пациенти излекувањето се јавува во тек на 4 недели. За оние пациенти кои не се потполно излекувани по иницијалното лекување, излекувањето настапува во тек на следните 4 недели третман.

Превенција на гастричен и дуоденален улкус кај пациенти со ризик

За превенција на гастричен или дуоденален улкус предизвикан од НСАИЛ кај пациенти со ризик (возраст > 60 години, претходна историја на гастрични и дуоденални улкуси, претходна историја на крвање од горниот дел на гастроинтестиналниот тракт) препорачана доза на омепразол е 20 mg еднаш дневно.

Терапија на рефлуксен езофагитис

Препорачана доза е 20 mg омепразол еднаш дневно. Кај повеќето пациенти излекување се јавува во тек на 4 недели. За оние пациенти кои може да не бидат целосно излекувани по иницијалната терапија, излекувањето обично се јавува во тек на следните 4 недели.

Кај пациенти со тежок езофагитис се препорачува омепразол од 40 mg еднаш дневно и излекувањето обично се постигнува во тек на 8 недели.

Долготрајна терапија кај пациенти со излекуван рефлуксен езофагитис

За долготрајна терапија на пациенти со излекуван рефлуксен езофагитис препорачана доза е 10 mg омепразол еднаш дневно. Доколку е потребно, дозата може да биде зголемена до 20-40 mg омепразол еднаш дневно.

Терапија на симптоматска гастроезофагеална рефлуксна болест

Препорачана доза е 20 mg омепразол дневно. Пациентите може адекватно да одговорат и на 10 mg дневно, и поради тоа е потребно индивидуално да се прилагоди дозата.

Доколку не се постигне контрола на симптомите по 4 недели од третманот со 20 mg омепразол дневно, потребни се понатамошни испитувања.

Терапија на Zollinger-Ellison синдром

Кај пациенти со Zollinger-Ellison-ов синдром дозата треба индивидуално да се прилагоди и третманот се продолжува онолку колку што е клинички потребно. Препорачана иницијална доза е 60 mg омепразол дневно. Пациентите со сериозна болест и неадекватен одговор на други терапии биле ефективно контролирани, и повеќе од 90% од пациентите биле одржувани со дози од 20-120 mg омепразол дневно. Кога дозата ќе надмине 80 mg омепразол дневно, дозата треба да се подели и да се дава два пати дневно.

Педијатриска популација

Деца над 1 година и ≥ 10 kg телесна тежина

Терапија рефлуксен езофагитис

Симптоматски третман на ждригавица и регургитација на киселина кај гастроезофагеална рефлуксна болест

Препораките за дозирање се следните:



Возраст	Телесна тежина	Дозирање
≥ 1 годишна возраст	10-20 kg	10 mg еднаш дневно. Ако е потребно, дозата може да се зголеми до 20 mg еднаш дневно.
≥ 2 годишна возраст	> 20 kg	20 mg еднаш дневно. Ако е потребно, дозата може да се зголеми до 40 mg еднаш дневно.

Рефлуксен езофагитис: Времетраењето на терапијата е 4-8 недели.

Симптоматски третман на ждргавица и регургитација на киселина кај гастроезофагеална рефлуксна болест: Времетраењето на терапијата е 2–4 недели. Доколку после 2–4 недели не се постигне контрола на симптомите, пациентите треба дополнително да се испитуваат.

Деца над 4 годишна возраст и адолесценти

Терапија на дуоденален улкус предизвикан од H. pylori

Кога се одбира соодветна комбинирана терапија, треба да се земат во предвид националните, регионалните и локалните водичи за терапија и бактериска резистенција, времетраењето на третманот (најчесто 7 дена, но некогаш и до 14 дена), и соодветната употреба на антибактериски лекови.

Терапијата треба да биде надгледувана од специјалист.

Препораките за дозирање се следните:

Телесна тежина	Дозирање
15–30 kg	Комбинација со два антибиотика: омепразол 10 mg, амоксицилин 25 mg/kg телесна тежина и кларитромицин 7.5 mg/kg телесна тежина, се администрираат заедно два пати дневно во тек на една недела.
31–40 kg	Комбинација со два антибиотика: омепразол 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7.5 mg/kg телесна тежина, се администрираат два пати дневно во тек на една недела.
> 40 kg	Комбинација со два антибиотика: омепразол 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg, се администрираат два пати дневно во тек на една недела.

Посебни популациони групи

Нарушена ренална функција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со нарушена ренална функција (видете дел 5.2).

Нарушена хепатална функција

Кај пациенти со нарушена хепатална функција, може да биде доволна дневна доза од 10–20 mg омепразол (видете дел 5.2).

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица (видете дел 5.2).



Начин на употреба

Се препорачува омепразол капсулите да се земаат наутро, да се голтнат цели, со половина чаша вода. Капсулите не треба да се цвакаат или кршат.

За пациенти со тешкотии во голтањето или за деца кои не можат да пијат или голтаат полуцврста храна

Пациентите може да ја отворат капсулата и да ја проголтаат содржината со половина чаша вода или по мешање на содржината со малку кисела течност, како овошен сок или напиток или негазирана вода. Пациентите треба да се советуваат дека дисперзираниот напиток треба да биде конзумиран веднаш (или во тек на 30 минути) и секогаш да го измешаат пред пиење и остатокот да го исплакнат со половина чаша вода.

Алтернативно пациентите може да ја шмукаат капсулата и да ги голтнат пелетите со половина чаша вода. Пелетите не смеат да се цвакаат.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција, субституирани бензимидазоли или било која друга составна компонента на лекот наведена во 6.1.

Омепразолот, како и другите инхибитори на протонската пумпа, не треба истовремено да се администрира со нелфинавир (видете дел 4.5).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Во присуство на било кој предупредувачки симптом (на пр. значителен ненамерен губиток на телесната тежина, рекурентно повраќање, дисфагија, хематемеза или мелена) и кога постои суспектност или присуство на гастричен улкус, потребно е да се исклучи постоењето на малигнитет, поради тоа што терапијата може да ги ублажи симптомите и да ја одложи дијагнозата.

Не се препорачува истовремена примена на атазанавир со инхибитори на протонската пумпа (видете дел 4.5). Доколку комбинацијата на атазанавир со инхибитори на протонската пумпа е неизбежна, потребно е внимателно мониторирање на пациентот (на пример концентрација на вирусот во крвта), во комбинација со зголемување на дозата на атазанавир од 400 mg со 100 mg ритонавир; дозата од 20 mg омепразол не треба да се надминува.

Омепразол, како и сите лекови кои го блокираат лачењето на киселина, можат да ја намалат абсорпцијата на витамин B_{12} (цијанокобаламин) поради хипо- или ахлорхидрија. Ова треба да се земе во предвид кај пациентите со намалени телесни резерви или со ризик фактори за намалена абсорпција на витамин B_{12} при долготрајна терапија.

Омепразол е CYP2C19 инхибитор. Кога се започнува или прекинува третманот со омепразол, треба да се земе во предвид потенцијалот за интеракции со лекови кои



се метаболизираат преку ензимскиот систем на CYP2C19. Забележана е интеракција помеѓу клопидогрел и омепразол (видете дел 4.5). Клиничката релевантност на оваа интеракција не е сигурна. Како претпазливост, истовремена употреба на омепразол со клопидогрел треба да се избегнува.

Пријавена е тешка хипомагнезмија кај пациенти третирани со инхибитори на протонската пумпа (PPIs), како омепразол, во тек на најмалку три месеци, а во повеќето случаи во тек на една година. Може да се јават сериозни манифестации на хипомагнезмија како што се замор, тетанија, делириум, конвулзии, вртоглавица и вентрикуларни аритмии, но тие може да започнат подмолно и да бидат занемарени. Кај повеќето афектирани пациенти, хипомагнезмијата се подобрува по земање на магнезиум и прекинување на PPI.

Кај пациенти кај кои се очекува да бидат на продолжено лекување или кои употребуваат PPIs со дигоксин или лекови кои може да предизвикаат хипомагнезмија (на пример, диуретици), лекарите треба да земат во предвид мерење на нивото на магнезиум, пред почетокот на третманот со PPI и периодично во текот на лекувањето.

Сериозни кожни несакани реакции вклучувајќи Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза, кои може да бидат опасни по живот или фатални, пријавени се многу ретко и ретко, соодветно, во врска со третманот со омепразол.

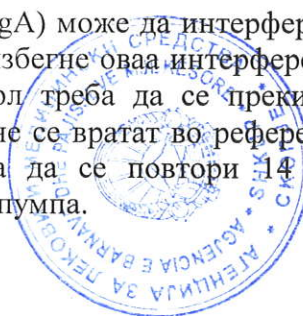
Инхибиторите на протонската пумпа, особено ако се употребуваат во високи дози и во текот на долг период (> 1 година), може малку да го зголемат ризикот од фрактура на колковите, зглобовите и `рбетот, претежно кај постарите лица или во присуство на други признаени ризик фактори. Опсервациони студии укажуваат на тоа дека инхибитори на протонската пумпа може да го зголемат вкупниот ризик од фрактура за 10-40%. Дел од ова зголемување може да се должи на други ризик фактори. Кај пациенти со ризик од остеопороза потребна е 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 се поврзани со многу ретки случаи на SCLE. Ако се појават лезии, особено на делови на кожата изложени на сонце и ако е придружено со артралгија, пациентот веднаш треба да побара медицинска помош и лекарот треба да земе во предвид прекинување на третманот со омепразол. Појава на SCLE по претходен третман со инхибитор на протонска пумпа, може да го зголеми ризикот од појава на SCLE со други инхибитори на протонската пумпа.

Интерференција со лабораториските тестови

Зголеменото ниво на хромогранин А (CgA) може да интерферира со испитувањата за невророендокрини тумори. За да се избегне оваа интерференција, пет дена пред CgA мерењата, третманот со омепразол треба да се прекине (видете дел 5.1). Доколку нивоата на CgA и на гастрин не се вратат во референтните вредности по иницијалното мерење, мерењето треба да се повтори 14 дена по прекин на третманот со инхибитор на протонската пумпа.



Кај деца со хронични заболувања може да биде потребен долготраен третман, иако не се препорачува.

Терапијата со инхибитори на протонската пумпа може да доведе до благо зголемување на ризикот од гастроинтестинални инфекции предизвикани од *Salmonella* и *Campylobacter* и, кај хоспитализирани пациенти, можеби исто така и *Clostridium difficile* (видете дел 5.1).

Како и кај сите долготрајни третмани, особено кога ќе се надмине 1 година период од почеток на третманот, пациентите треба редовно да се мониторираат.

Експресија:

Омепразол гастрорезистентните капсули содржат сахароза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза, глюкозо-галактозна малапсорпција или сахароза-изомалтоза инсуфициенција, не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ефекти на омепразол врз фармакокинетиката на други активни супстанции

Активни супстанции со рН зависна абсорпција

Намалениот интрагастричен ацидитет во тек на третманот со омепразол може да ја зголеми или намали апсорпцијата на активните супстанции со гастрична рН зависна абсорпција.

Нелфинавир, атазанавир

Плазматските нивоа на нефинавир и атазанавир се намалени при ко-администрација со омепразол.

Истовремена администрација на омепразол со нелфинавир е контраиндицирана (видете дел 4.3.). Ко-администрација на омепразол (40 mg еднаш дневно) ја намалува средната изложеност на нелфинавир за приближно 40% додека, средната изложеност на фармаколошки активниот метаболит М8 била намалена за околу 75 – 90%. Интеракцијата, исто така може да вклучува инхибиција на CYP2C19.

Истовремена администрација на омепразол со атазанавир не се препорачува (видете дел 4.4). Истовремена администрација на омепразол (40 mg еднаш дневно) и атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg кај здрави волонтери резултирала со 75% намалување на изложеноста на атазанавир. Зголемување на дозата на атазанавир до 400 mg не го компензира влијанието на омепразол на изложеноста на атазанавир. Ко-администрација на омепразол (20 mg еднаш дневно) со атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg, кај здрави волонтери резултира со намалување за приближно 30% на изложеноста на атазанавир во споредба со атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднаш дневно.

Дигоксин

Истовремена терапија со омепразол (20 mg дневно) и дигоксин кај здрави волонтери, ја зголемува биорасположливоста на дигоксин за 10%. Токсичност со дигоксин била ретко пријавена. Сепак, потребна е претпазливост кога омепразол се дава во високи дози кај постари пациенти. Во тој случај треба да се зголеми терапевтското следење на дигоксин.



Клопидогрел

Резултати од студии кај здрави волонтери покажале фармакокинетски (PK)/фармакодинамски (PD) интеракции помеѓу клопидогрел (300 mg ударна доза/клопидогрел 75 mg/дневна доза на одржување) и омепразол (80 mg перорална дневна доза) кои резултирале со намалување на изложеноста на активниот метаболит на клопидогрел во просек за 46% и намалување на максималната инхибиција на (ADP индуцирана) агрегацијата на тромбоцитите во просек за 16%. Неконзистентните податоци за клиничка импликација на оваа PK/PD интеракција на омепразол во смисла на мајорни кардиоваскуларни случувања е пријавена од опсервациони и клинички студии. Како мерка на претпазливост, истовремената употреба на омепразол и клопидогрел треба да се избегнува (видете дел 4.4).

Други активни супстанции

Абсорпцијата на посаконазол, ерлотиниб, кетоконазол и итраконазол сигнификантно се намалува, а со тоа и клиничката ефикасност може да биде нарушена. Поради тоа, истовремена употреба со посаконазол и ерлотиниб треба да се избегнува.

Активни супстанции метаболизирани преку CYP2C19

Омепразол е умерен инхибитор на CYP2C19, главниот ензим во метаболизмот на омепразол. Поради тоа, метаболизмот на истовремени активни супстанции, исто така метаболизирани преку CYP2C19, може да биде намален и системското изложување на овие супстанции зголемено. Примери на вакви лекови се Р-варфарин и други антагонисти на витаминот К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

Цилостазол

Омепразол, даден во дози од 40 mg на здрави волонтери во вкрстена студија, ги зголемил C_{max} и AUC за цилостазол за 18% и 26% соодветно, и еден од неговите активни метаболити за 29% и 69% соодветно.

Фенитоин

Следење на плазматските концентрации на фенитоинот се препорачува во тек на првите две недели по почеток на третманот со омепразол, и доколку е направено прилагодување на дозата на фенитоин, потребно е следење и понатамошно прилагодување на дозата по завршување на терапијата со омепразол.

Непознат механизам

Саквинавир

Истовремена администрација на омепразол со саквинавир/ритонавир резултира со зголемени плазматски нивоа до приближно 70% за саквинавир поврзано со добра толерабилност кај ХИВ инфицирани пациенти.

Такролимус

Забележано е дека истовремена администрација на омепразол ги зголемува серумските нивоа на такролимус. Потребно е следење на концентрациите на такролимус, како и на реналната функција (креатинин клиренс) и доколку е потребно прилагодување на дозирањето на такролимус.

Метотрексат



Кога се употребува заедно со инхибиторите на протонската пумпа, пријавено е покачување на нивоата на метотрексат кај некои пациенти. При администрација на високи дози на метотрексат, може да се размисли за привремено прекинување на омепразол.

Ефекти на други активни супстанции на фармакокинетиката на омепразол

Инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Поради тоа што омепразол се метаболизира преку CYP2C19 и CYP3A4, активните супстанции за кои е познато дека ги инхибираат CYP2C19 или CYP3A4 (како кларитромицин и вориконазол), може да доведат до зголемено ниво на омепразол преку намалување на метаболизмот на омепразол. Истоверемена терапија со вориконазол резултира со повеќе од двојно изложување на омепразол. Во високи дози омепразол добро се толерира и прилагодување на дозата не е потребно. Меѓутоа, треба да се земе во предвид прилагодување на дозата кај пациенти со тешко хепатално нарушување и кај кои е индициран долготраен третман.

Индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Активни супстанции за кои е познато дека ги индуцираат CYP2C19 или CYP3A4 или обата ензима (како рифампицин и кантарион), може да доведат до намалено серумско ниво на омепразол преку зголемување на метаболизмот на омепразол.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Резултатите од три проспективни епидемиолошки студии (повеќе од 1000 испитаници) не индицираат несакани ефекти на омепразол во тек на бременоста или на здравјето на фетусот/новороденчето. Омепразол може да се употребува во тек на бременост.

Доење

Омепразолот се екскретира во мајчиното млеко, но не е веројатно дека ќе има влијание врз детето доколку се користат терапевските дози.

Фертилитет

Во студии на животни со рацемска мешавина на омепразол, администрирана перорално, не се покажани ефекти врз фертилитетот.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Омепразол не е веројатно да влијае врз способноста за возење или ракување со машини. Несакани реакции како вртоглавица и нарушувања на видот, може да се јават (видете дел 4.8). Ако се јават, пациентите не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8. Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

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



Сериозни кожни несакани реакции, вклучувајќи Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза, пријавени се во врска со третманот со омепразол (видете дел 4.4).

Табеларен приказ на несаканите дејства

Во клиничките испитувања и постмаркетиншкото искуство идентифицирани се следниве несакани дејства на лекот. За ниедно од нив не е најдено дека е дозно-зависно. Несаканите дејства се класифицирани според фреквенцијата и по органски системи (System Organ Class-SOC).

Според фреквенцијата несаканите дејства се класифицирани: Многу чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Не многу чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); Ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); Многу ретки ($< 1/10000$); Со непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци).

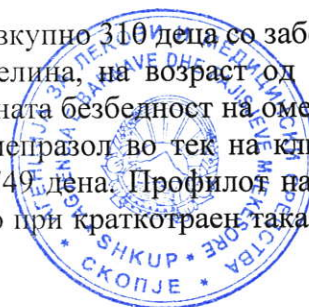
SOC/фреквенција Несакана дејства	
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Ретки:	Леукопенија, тромбоцитопенија
Многу ретки:	Агранулоцитоза, панцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Ретки:	Хиперсензитивни реакции, пример треска, ангиоедем и анафилактична реакција/шок.
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
Ретки:	Хипонатриемија
Непозната фреквенција:	Хипомагнеземија, тешка хипомагнеземија може да резултира со хипокалцемија. Хипомагнеземијата може исто така да биде поврзана со хипокалемија.
Психијатриски нарушувања	
Не многу чести:	Инсомнија
Ретки:	Агитација, конфузија, депресија
Многу ретки:	Агресија, халуцинации
Нарушувања на нервниот систем	
Чести:	Главоболка
Не многу чести:	Вртоглавица, парестезија, сомноленција
Ретки:	Нарушување на вкусот
Нарушувања на видот	
Ретки:	Заматен вид
Нарушувања на увото и лабиринтот	
Не многу чести:	Вертиго
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Ретки:	Бронхоспазам



Гастроинтестинални нарушувања	
Чести:	Абдоминална болка, констипација, дијареја, флатуленција, гадење/повраќање, жлездени полипи на фундусот на желудникот (бенигни)
Ретки:	Сува уста, стоматитис, гастроинтестинална кандидијаза
Непозната фреквенција:	Микроскопски колитис
Хепатобилијарни нарушувања	
Не многу чести:	Зголемени хепатални ензими
Ретки:	Хепатитис со или без жолтица
Многу ретки:	Хепатална слабост, енцефалопатија кај пациенти со постоечко хепатално заболување
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Не многу чести:	Дерматитис, пруритус, исип, уртикарија
Ретки:	Алопеција, фотосензитивност, акутна генерализирана егзантематозна пустулоза, реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми
Многу ретки:	Еритема мултиформе, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза
Непозната фреквенција:	Субакутен кожен лупус еритематозус (видете дел 4.4)
Нарушувања на мускулноскелетното и сврзното ткиво	
Не многу чести:	Фрактура на колк, зглоб или `рбет
Ретки:	Артралгија, мијалгија
Многу ретки:	Мускулна слабост
Ренални и уринарни нарушувања	
Ретки:	Интерстицијален нефритис
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	
Многу ретки:	Гинекомастија
Општи пореметувања и состојби на местото на администрација	
Не многу чести:	Слабост, периферни едеми
Ретки:	Зголемено потење

Педијатриска популација

Безбедноста на оменразол била оценета кај вкупно 310 деца со заболувања поврзани со зголемена секреција на желудочна киселина, на возраст од 0 до 16 години. Постојат ограничени податоци за долготрајната безбедност на оменразол од 46 деца кои примале терапија на одржување со оменразол во тек на клиничка студија за тежок ерозивен езофагитис во период од 749 дена. Профилот на несакани дејства бил генерално пет како кај возрасните, како при краткотраен така и при долготраен



третман. Нема податоци кои се однесуваат на ефектот на терапијата со омепразол врз пубертетот и растењето.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9. Предозирање

Постојат ограничени достапни информации за ефектите од предозирањето со омепразол, кај луѓето. Во литературата опишано е земање на дози до 560 mg, и постојат изолирани случаи на земање на единечна орална доза до 2400 mg омепразол (120 пати повеќе од вообичаената препорачана доза). Како резултат на предозирање со омепразол се јавува гадење, повраќање, вртоглавица, абдоминална болка, дијареја и главоболка. Апатија, депресија и конфузија, исто така, се пријавени во изолирани случаи на предозирање.

Опишаните симптоми биле транзиторни, и без сериозен исход. Брзината на елиминација била непроменета со зголемување на дозите. Третманот, доколку е потребен, е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови за заболувања поврзани со зголемена секреција на желудочна киселина, инхибитори на протонска пумпа
АТС код: A02B C01

Механизам на дејство

Омепразол, рацемска микстура на два енантиомери, ја намалува гастричната секреција на киселина преку високо таргетиран механизам на дејство. Тој е специфичен инхибитор на киселинската пумпа во париеталните клетки. Брзо дејствува и обезбедува контрола преку реверзибилна инхибиција на гастричната секреција на киселина со еднодневно дозирање.

Омепразол е слаба база и се концентрира и коневртира во активна форма во високо киселата средина на интрацелуларните каналикули во париеталните клетки, каде ги инхибира ензимите $H^+ K^+ \text{-ATP-аза}$ – на киселата пумпа. Овој ефект врз крајниот чекор на формирање на гастрична киселина е дозно зависен и обезбедува високо-ефективна инхибиција и на базалната секреција и стимулираната секреција на киселина, независно од стимулусот.

Фармакодинамски ефект



Сите фармакодинамски ефекти можат да се објаснат преку дејството на омепразол врз секреција на киселина.

Ефект на гастричната секреција на киселина

Пероралното дозирање со омепразол еднаш дневно, обезбедува брза и ефективна инхибиција на дневната и ноќната секреција на гастрична киселина со максимален ефект кој се постигнува во тек на 4 дена од третманот. Со омепразол од 20 mg, средното намалување на интрагастричниот ацидитет од најмалку 80% во тек на 24 часа, се одржува кај пациенти со дуоденален улкус, со средно намалување на максималното производство на киселина после стимулација со пентагастрин од околу 70% во тек на 24 часа по дозирањето.

Пероралното дозирање со омепразол од 20 mg ја одржува интрагастричната pH од ≥ 3 за период од 17 часа од 24-часовниот период кај пациентите со дуоденален улкус.

Како последица на намалената секреција на киселина и интрагастричниот ацидитет, омепразол дозиро зависно ја намалува/нормализира изложеноста на киселина на езофагусот кај пациентите со гастро-езофагеална рефлуксна болест.

Инхибицијата на секрецијата на киселината е врзана со AUC на омепразол, а не со актуелната моментна концентрација во даденото време.

Во тек на терапијата со омепразол, не е забележана тахифилакса.

*Влијание на *H. pylori**

H. pylori е асоцииран со пептичен улкус, вклучувајќи дуоденален и гастричен улкус. *H. pylori* е значаен фактор во развојот на гастритис. *H. pylori* заедно со гастричната киселина се значајни фактори во развојот на пептичен улкус. *H. pylori* е значаен фактор во развојот на атрофичен гастритис кој е асоцииран со зголемен ризик од појава на карцином на желудник.

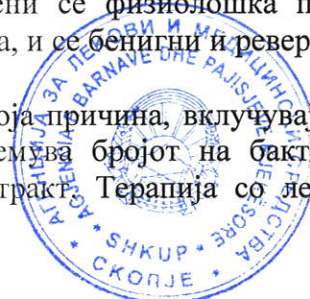
Ерадикацијата на *H. pylori* со омепразол и антибиотици е асоциирана со висок степен на излекување и подготвна ремисија на пептичен улкус.

Двојната терапија е тестирана и е најдено дека е помалку ефективна отколку тројната терапија. Двојната терапија би можело да има предност во однос на тројната терапија на позната хиперсензитивност.

Останати ефекти поврзани со инхибиција на секреција на киселина

Во тек на континуиран третман, забележана е појава на гастрични glandularни цисти со малку зголемена фреквенција. Овие промени се физиолошка последица на изразената инхибиција на киселинската секреција, и се бенигни и реверзibilни.

Намалениот гастричен ацидитет поради било која причина, вклучувајќи и поради инхибицијата на протонската пумпа, го зголемува бројот на бактерии кои се нормално присутни во гастроинтестиналниот тракт. Терапија со лекови кои го



намалуваат ацидитетот, може да доведат до благо зголемен ризик од гастроинтестинални инфекции како *Salmonella* и *Campylobacter* и кај хоспитализирани пациенти можеби исто така и *Clostridium difficile*.

За време на третман со антисекреторни лекови, серумскиот гастрин се зголемува како одговор на намалена секреција на киселина. Исто така, CgA се зголемува поради намален гастричен ацидитет. Зголеменото ниво на CgA може да интерферира со анализи за невроендокрини тумори. Литературните извештаи укажуваат на тоа дека третманот со инхибитор на протонска пумпа треба да се прекине помеѓу 5 дена и 2 недели пред мерењето на CgA. Ова е за да овозможи CgA нивоата, кои би можеле да бидат погрешно покачени по третманот со инхибитор на протонска пумпа, да се вратат во опсегот на референтните вредности.

Зголемен број на ECL клетки, можеби поврзано со зголеменото ниво на серумски гастрин, било забележано кај некои пациенти (деца и возрасни) во текот на долготрајниот третман со омепразол. Наодите се смета дека немаат клиничко значење.

Педијатриска популација

Во неконтролирана студија кај деца (1 до 16 годишна возраст) со тежок рефлуксен езофагитис, омепразол во дози од 0.7 до 1.4 mg/kg довел до подобрување кај 90% од случаите и значајно ги намалил рефлуксните симптоми. Во единечно-слепа студија, деца на возраст од 0–24 месеци со клинички дијагностициран гастроезофагеален рефлукс биле третирани со 0.5, 1.0 или 1.5 mg омепразол/kg. Фреквенцијата на повраќање/регургитација се намалила за 50% по 8 недели од третманот, независно од дозата.

Ерадикација на *H. pylori* кај деца

Во рандомизирана, дупло-слепа клиничка студија (Héliot study) заклучено е дека омепразол во комбинација со два антибиотика (амоксацилин и кларитромицин), бил безбеден и ефикасен во терапија на инфекција со *H. pylori* кај деца со гастритис, на возраст над 4 години: *H. pylori* процент на ерадикација: 74.2% (23/31 пациенти) со омепразол + амоксицилин + кларитромицин versus 9.4% (3/32 пациенти) со амоксицилин + кларитромицин. Меѓутоа, не била забележана било каква клиничка корист во однос на диспептичките симптоми. Оваа студија не обезбедува информации за деца помали од 4 години.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Омепразол и омепразол магнезиум се соединенија лабилни во кисела средина и поради тоа се администрираат перорално како ентерично обложени гранули во форма на касули или таблети. Апсорпцијата на омепразол е брза, со максимални плазматски нивоа кои се достигнуваат приближно за 1-2 часа по земање на дозата. Апсорпцијата на омепразол се врши во тенокото црево и обично завршува во тек на 3-6 часа. Истовременото земање на храна нема влијание врз биорасположливоста. Системската расположливост (биорасположливост) по единечна орална доза на



омепразол е приближно 40%. По повторено еднаш дневно администрирање, биорасположливоста се зголемува за 60%.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција кај здрави волонтери е приближно 0.3 l/kg телесна тежина. Омепразолот е во 97% врзан за плазматските протеини.

Биотрансформација

Омепразол комплетно се метаболизира преку ситохром P450 ензимскиот систем (CYP). Голем дел од метаболизмот е зависен од полиморфно експресираниот CYP2C19, одговорен за формирање на хидроксиомепразол, главниот метаболит во плазмата. Остатокот е зависен од друга специфична изоформа, CYP3A4, одговорна за формирање на омепразол сулфон. Како последица на високиот афинитет на омепразол за CYP2C19, постои потенцијал за компетитивна инхибиција и метаболна интеракција со други супстрати за CYP2C19. Сепак, поради слабиот афинитет за CYP3A4, омепразол нема потенцијал за инхибиција на метаболизмот на останатите CYP3A4 супстрати. Дополнително, омепразолот нема инхибиторен ефект врз главниот CYP ензим.

Приближно кај 3% од белата популација и 15-20% од азиската популација недостасува функционалниот CYP2C19 ензим и се наречени слаби метаболизери. Кај таквите индивидуи, метаболизмот на омепразол е главно катализиран од CYP3A4. По повторувана администрација на 20 mg омепразол еднаш на ден, средната AUC била 5 до 10 пати повисока отколку кај пациентите кои имаат функционален CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизери). Средните максимални плазматски концентрации биле исто така високи, од 3 до 5 пати. Овие наоди немаат импликација врз дозирањето на омепразол.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на омепразол вообичаено е пократок од еден час, и по единечна перорална администрација и после повторено дозирање на омепразол еднаш на ден. Омепразол е комплетно елиминиран од плазмата помеѓу дозите, без тенденција за акумулација во тек на администрација еднаш на ден. Речиси 80% од пероралната доза на омепразол се екскретира како метаболити во урината, а остатокот во фекалет, кој примарно потекнува од жолчната секреција.

Линеарност/нелинеарност

AUC на омепразол се зголемува по повторена администрација. Ова зголемување е дозно зависно и резултира со нелинеарна дозно-AUC релација по повторена администрација. Оваа временски и дозна зависност се должи на намалување на first pass метаболизмот и системскиот клиренс, најверојатно предизвикан поради инхибиција на CYP2C19 ензимот од омепразол и/или неговите метаболити (на пр. сулфон).

Нема метаболити кои имаат ефект врз секрецијата на гастричната киселина.

Специјални популациони групи

Нарушена хепатална функција

Метаболизмот на омепразол кај пациенти со хепатална дисфункција е нарушен, и резултира со зголемување на AUC. Омепразол нема тенденција за акумулирање со дозирање еднаш дневно.



Нарушена ренална функција

Фармакокинетиката на омепразол, вклучувајќи и системска биодисположивост и елиминација, се непроменети кај пациенти со намалена ренална функција.

Постари лица

Метаболизмот на омепразол е благо редуциран кај постари пациенти (75-79 годишна возраст).

Педијатриски пациенти

Во тек на терапијата со препорачани дози кај деца на возраст од 1 година, слични плазматски концентрации биле забележани како и кај возрасните. Кај деца помлади од 6 месеци, клиренсот на омепразол е низок поради малиот капацитет за метаболизирање на омепразол.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Во студии кај стаорци третирани со омепразол во тек на цел живот, забележани се хиперплазија на гастричните ECL клетки и карциноиди. Овие промени се резултат на континуирана хипергастринемија настаната поради инхибиција на киселината. Слични наоди се забележани по третман со H₂-рецепторни антагонисти, инхибитори на протонската пумпа и после парцијална фундектомија. Според тоа, овие промени не се поради директен ефект на било која од овие активни супстанции поединечно.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Манитол, сахароза, натриум лаурил сулфат, динатриум фосфат безводен, калциум карбонат, натриум метил парахидроксибензоат, натриум пропил парахидроксибензоат, хипромелоза, хипромелоза фталат, цетил алкохол, титан диоксид, шеќерни сфери.

Празната капсула содржи: желатин, титан диоксид, боја индиго кармин E132, боја хиолин жолта E 104.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

2 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

Забелешка: После секоја употреба шишенцето треба добро да се затвори. Преостанатите капсули да се фрлат месец дена по првото отворање на шишето. Средството за сушење кое е приложено во шишенцето со капсулите, не е за употреба!



6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со пластичен контејнер со 15 гасторезистентни капсули од 20 mg.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на нупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористените или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМАКОВЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-4249/6

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ

Датум на I-во одобрение: 10.06.2002

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2024



