

Фармацевтичен производител:	ALCANTARA	12.04.07
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА № 11-16754		
712/13.03.07		<i>Мелч</i>

Омергазол АЛ 20

**Кратка характеристика на продукта Омергазол АЛ**  
**SPC**

**1. Име на лекарствения продукт**

Омергазол АЛ 20

Омепразол АЛ 20

Лекарствено вещество: Омепразол 20 mg за всяка стомашно устойчива капсула

**2. Качествен и количествен състав**

1 капсула с резистентни към стомашен сок пелеги съдържа Омепразол 20 mg

**3. Лекарствена форма**

Стомашно устойчиви капсули

**4. Клинични данни****4.1. Показания**

- Дуоденална язва
- Стомашна язва
- Рефлукс-езофагит
- Синдром на Zollinger-Ellison

**4.2. Дозировка и начин на употреба**Дуоденална язва

По правило се приема 1 капсула Омергазол АЛ 20 на ден.

При повечето пациенти язвата се подобрява много бързо. В повечето случаи язвата се излекува в рамките на 2 седмици. Ако двуседмичният период на лечение не е достатъчен, излекуването се постига през нов двуседмичен период на лечение.

Стомашна язва

По правило се приема 1 капсула Омергазол АЛ 20 на ден.

Пациентите се подобряват бързо и язвата се излекува напълно в рамките на 4 седмици. Ако четириседмичният период на лечение не е достатъчен, излекуването се постига през нов четириседмичен период на лечение

Рефлукс-езофагит

По правило се приема 1 капсула Омергазол АЛ 20 на ден.

Пациентите се подобряват бързо и повечето от тях се излекуват напълно в рамките на 4 седмици. Ако четириседмичният период на лечение не е достатъчен, излекуването се постига през нов четириседмичен период на лечение.

Синдром на Zollinger-Ellison

Дозирането се извършва индивидуално. Препоръчителната начална доза е 3 капсули Omeprazol AL 20 (60 mg omeprazole) един път на ден. Лечението трябва да продължи, докато е клинично показано (необходимо).

При повече от 90 % от пациентите в най-тежката форма на заболяването, показващи недостатъчно повлияване от другите форми на лечение, може успешно да се достигне стабилизиране с дози между 20 и 120 mg omeprazole дневно. Ако се изисква повече от 80 mg дневно, дневната доза трябва да се даде на два приема. В случаите на синдрома на Цьолингер-Елисън няма специфично ограничение във времето на лечение с продукта.

#### Указание:

В единични случаи е възможно при монотерапия с omeprazole на язва на дванадесетопръстника и на стомаха, както и при рефлукс-езофагит дозата да се увеличи двойно (увеличаване на 2 капсули Omeprazol AL 20 - 40 mg omeprazole) един път на ден, и продължителността на лечението да се удължи до 4 седмици (язва на дванадесетопръстника) или до 8 седмици (язва на стомаха и рефлукс-езофагит). Лечение, надвишаващо продължителност от 8 седмици, не трябва да се предприема в тези случаи, тъй като липсва достатъчно опит при лечение за по-дълъг период.

При пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност, както и при пациенти в напреднала възраст, дневната доза от 20 mg omeprazole не трябва да се превишава (с изключение при лечение на синдрома на Zollinger-Ellison).

Капсулите Omeprazol AL 20 трябва да се приемат цели с малко вода преди хранене (напр. преди закуска или вечеря).

#### **4.3. Противопоказания**

Omeprazol AL 20 не трябва да се приема от болни със свръхчувствителност към omeprazole или към някоя от помощните съставки на лекарството. Омепразол не се използва по време на бременност и кърмене.

Липсва до момента опит при лечение на деца, поради това при деца Omeprazol AL 20 не се препоръчва.

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

Преди лечението трябва да се изключи вероятността от злокачествено заболяване на стомаха, тъй като лечението може да маскира симптомите му и да забави диагностицирането му.

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност по време на лечението с omeprazole трябва да се контролират стойностите на чернодробните ензими.

Диагнозата на рефлукс-езофагит трябва да се потвърди преди започване на лечение с Омепразол чрез гастро-дуоденоскопия.

#### Предупреждение:

При тежко болни пациенти, преди всичко при тези с нестабилно артериално налягане, в единични случаи при прилагане на omeprazole като болус-инжекция може да се достигне до тежки, необратими зрителни дефекти, прогресиращи до ослепяване или слухови дефекти, прогресиращи до загуба на слуха. До момента липсват доказателства за причинна взаимовръзка. Въпреки това при тежко болни пациенти, дори и при перорално



приложение на omeprazole, трябва да са налице абсолютни индикации за лечение с лекарството в рамките на разрешените и да се следи поддържането на препоръчаната доза.

Ако е възможно, при тези пациенти да се провежда преди и по време на лечението с това лекарство контрол на зрителната и слуховата функция, както и контрол на очните дъна. Ако се установят смущения или отклонения, приемът на Omeprazol AL 20 трябва незабавно да се спре.

#### Указание:

Прилагането на Omeprazol AL 20 не е показано в случай на незначителни стомашно-чревни оплаквания, напр. нервен стомах.

Пациенти с язва на стомаха или на дванадесетопръстника трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция, причинена от *Helicobacter pylori* и да проведат подходящо за този случай лечение, ако е необходимо.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия**

Omeprazole основно се разгражда чрез цитохром P450 изоензим от 2C групата (S-мефенитоин хидроксилаза). Екскрецията на диазепам, R-варфарин и фенитоин (съединения метаболитизиращи се също от изоензими от 2C-групата) ще бъде удължена. Препоръчва се регулярно проследяване на пациенти, на които са предписани антикоагуланти от варфаринов тип или фенитоин. В такива случаи може да се наложи намаляване на дозата на тези лекарства. Взаимодействия с други лекарства, които също се метаболитизират чрез цитохром P450 изоензим от 2 C групата (напр. хексобарбитал), не могат да се изключат.

Според тестовете, проведени до момента, omeprazole не повлиява метаболизма на следните съединения: кофеин, циклоспорин, пропранолол, алкохол, теофилин, метопролол, фенацетин, пироксикам, диклофенак, нарпроксен, естрадиол, лидокаин, хинидин.

При едновременното прилагане на omeprazole с кларитромицин, плазмената концентрация на двете вещества се увеличава, предполага се, че същото се отнася и за други антибиотици от макролиден тип.

Резорбцията на лекарства, чиято бионаличност зависи от рН-стойностите на стомашния сок, може да бъде намалена (напр. кетоназол) или увеличена (напр. еритромицин) при едновременно приемане с Omeprazol AL 20.

#### Предупреждение:

Когато omeprazole и кларитромицин се прилагат едновременно, е необходимо особено внимание при прилагане и на други лекарствени продукти. Това важи особено за пациенти с тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност.

Таблично обобщение на важните лекарствени взаимодействия на omeprazole:

Други лекарства	Причина	Резултат
Diazepam, R-Warfarin, Phenytoin	Взаимовръзка с цитохром P450 изоензим от 2C групата	Забавено елиминиране и увеличена плазмени концентрации
Ketoconazole, Itraconazole (и други)	Увеличаване на рН-	Намаляване на резорбцията



лекарства с рН-зависима резорбция)	стойностите в стомаха	
Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin, (вероятно и други макролиди)	рН-промяна в стомаха и промяна в чернодробния метаболизъм	Повишени плазмени нива на двете субстанции, увеличена бионаличност и увеличено време на полуелиминиране на omeprazole
Theophylline, coffeine, lidocaine, quinidine, cyclosporin, metoprolol, diclofenac, phenacetin, piroxicam, naproxen, oestradiol, propranolol, alcohol	-	Няма промяна във фармакокинетиката

#### 4.6. Бременност и кърмене

По време на бременност и кърмене Omeprazol AL 20 не трябва да се използва.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението с това лекарство изисква регулярен лекарски контрол.

Индивидуалните разлики в реакциите могат да повлияят на способността за управление на машини и транспортни средства. Това важи особено за началото на лечението, при смяна на лекарствата или при комбинирането на лекарството с алкохол.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

##### Гастро-интестинален (стомашно-чревен) тракт

Лечение с omeprazole понякога може да предизвика диария, запек, газове (възможно придружени с абдоминална болка/колика) или гадене и повръщане. В повечето случаи оплакванията намаляват в процеса на лечението.

В много редки случаи се съобщава за съхнене на устата, възпаления на устната лигавица, кандидоза или панкреатит. Причинна връзка с приема на omeprazole до момента не е доказана. При едновременното приемане на clarithromycin рядко се наблюдава кафяво-черно опветяване на езика, отшумяващо след приключване на лечението. В някои изключително редки случаи при лечение с Omeprazol са наблюдавани glandуларни кисти. Те са доброкачествени и отзвучават след спиране на лечението.

##### Черен дроб

Понякога могат да се наблюдават преходни промени в стойностите на чернодробните ензими, които след приключване на лечението отзвучават. В единични случаи е наблюдаван реактивен хепатит с или без жълтеница, а също и чернодробна недостатъчност и енцефалопатия в случай на съществуващи сериозни чернодробни заболявания.

##### Кръв

Има отделни съобщения за промени в кръвната картина, обрватима тромбоцитопения и левкопения или панцитопения и агранулоцитоза. Причинна връзка с прилагането на omeprazole не е установена.

##### Кожа и кожни придатъци

Понякога по време на приемането на omeprazole може да се появи сърбеж, екзантем, алоpecia, еритема мултиформе или увеличена чувствителност към светлината, както и увеличено потене.



Stevens-Johnson синдром или токсична епидермална некролиза се наблюдават в редки случаи.

#### Централна и периферна нервна система

Понякога се наблюдават уморяемост, нарушения в съня, виене на свят и главоболие. Тези оплаквания отзвучават по правило по време на лечението. Спорадични състояния на халюцинации и объркване са съобщени при тежко болни или пациенти в напреднала възраст, а в изключително редки случаи се съобщава за депресивни или агресивни състояния.

#### Сензорни органи

Понякога е възможно да се появят смущения в зрението (замъглено виждане, загуба на остротата на зрението или стесняване на зрителното поле) и слухови дефекти (напр. тинитус) или вкусови промени. По правило тези състояния са обратими.

#### Реакции на свръхчувствителност

В редки (изолирани) случаи са описани уртикария, повишаване на температурата, ангионевротичен едем, сток на дихателните пътища или анафилактичен шок. Описани са също и изолирани случаи на алергични васкулити и фебрилитет.

#### Други нежелани реакции

Понякога по време на лечението може да се появи периферен едем, който отшумява след спиране на лечението. Рядко са описани случаи на мускулна слабост, и/или мускулни и ставни болки, както и изтръпване на крайниците. Описани са изолирани случаи на хипонатриемия, интерстициален нефрит или гинекомастия.

### 4.9. Предозиране

#### Симптоми

Няма информация за реакции при предозиране на omeprazole при хора. Високи единични орални дози до 160 mg/ден omeprazole и дневни дози до 360 mg omeprazole и единична доза интравенозно до 80 mg omeprazole и дневна доза до 200 mg omeprazole и респективно до 520 mg/ден за 3 дни, съответно се понасят без нежелани реакции.

#### Мерки за противодействие

Освен мониториране на дишането и кръвното налягане, според основните мерки за третиране на интоксикации няма директни терапевтични мерки за противодействие.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Селективен блокер на протонната помпа, субституиран бензимидазол, АТС код: A02BC01

Omeprazole представлява блокер на протонната помпа, което означава, че инхибира директно и дозо-зависимо ензимът  $H^+/K^+$ -АТФ-аза (аденозин трифосфатаза), който е отговорен за екскрецията на стомашната киселина от стомашните париетални клетки. Чрез тази селективна вътреклетъчна атака, независима от мембранните рецептори, (като хистаминови  $H_2$ -, мускаринови  $M_1$ - или гастринергичните рецептори), omeprazole принадлежи към една първоначална група киселинни блокери, инхибиращи терминалния процес на



секреция. Поради начина си на действие омергазол намалява не само базалната, но и стимулираната киселинна секреция, независимо от вида на стимуланта. Благодарение на този начин на действие омергазол увеличава рН-стойността и намалява обема на секрецията. Като слаба база омергазол се акумулира в киселинната област на париеталните клетки и въздейства като активен ензимен блокер само при протониране. При рН-стойност по-ниска от 4, протонирането увеличава превръщането на омергазол в действащо активно вещество, а именно омергазол сулфенамид. Неговото време на пребиваване в клетките, надхвърля времето съответстващо на плазмения полуживот на омергазол-база (виж Фармакокинетични свойства). Достатъчно ниски стойности на рН са намерени само в париеталните клетки, което обяснява високата специфичност на омергазол. Омергазол сулфенамид се свързва към ензима  $H^+/K^+$ -АТФ-аза, инхибирайки по този начин неговата активност.

След като се инхибира ензимната система и рН-стойностите нараснат, акумулирането и превръщането на омергазол се намалява, което означава, че акумулирането на омергазол се регулира чрез обратна връзка.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Омергазол се прилага под форма на пелети в желатинови капсули, с резистентно към стомашния сок покритие. Приет перорално, омергазол се резорбира в тънките черва. Максималните плазмени концентрации се достигат след около 1-3 часа след приема. Крайното време на полуживот е около 40 минути, а плазменият клирънс е 0,3 – 0,6 l/min. При малък процент от тестваните пациенти се наблюдава удължен плазмен полуживот. Крайното време на полуживот в тези случаи може да се удължи около 3 пъти и площта под кривата (AUC) да се увеличи около 10 пъти. В човешкото тяло омергазол има относително малък обем на разпределение. (0,3 l/kg тегло на тялото), което корелира с обема на извънклетъчната течност. Протеиновото свързване възлиза на около 90 %. Като слаба база омергазол се концентрира в киселата област на вътреклетъчната канална система на париеталните клетки. В тази кисела среда омергазол се протонира и се превръща в действителната активна субстанция - сулфенамид. Тази активна субстанция се свързва ковалентно към протонната помпа  $H^+/K^+$ -АТФ-аза (аденозин трифосфатаза) на секреторната мембрана и инхибира нейната активност.

По тази причина продължителността на киселинно-инхибиращото въздействие е значително по-дълга от продължителността на присъствие на омергазол в плазмата като база. Степента на киселинно инхибиране не зависи по всяко време от плазмените стойности, но корелира с площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC).

Омергазол се метаболизира изключително и почти изцяло в черния дроб. В урината не е открита непроменена субстанция. В плазмата са намерени сулфон-, сулфид- и хидроксиомергазол. Нито един от тези метаболити не притежава значимо въздействие върху киселинната секреция. Приблизително 80 % от приетата доза се отделя под формата на метаболити чрез урината и 20 % чрез фекалиите. Два главни метаболита в урината са хидроксиомергазол и съответната карбоксилна киселина.

Кинетиката на омергазол в случай на пациенти с бъбречна недостатъчност е същата като при здрави тествани доброволци. Тъй като обаче бъбречното елиминиране е най-съществено за метаболитите на омергазол, тяхното елиминиране се намалява в зависимост от намаляването на бъбречната функция. Акумулиране обаче, следнократно приемане на ден, може да се изключи.



При пациенти в напреднала възраст бионаличността на омепразол малко се увеличава и плазменият полуживот малко се намалява. Индивидуалните стойности обаче показват значителна степен на покриване със стойностите на здрави тествани доброволци и няма указание за намалена поносимост при пациенти в напреднала възраст, лекувани с препоръчаните дози.

След пет дневно интравенозно прилагане на 40 милиграма омепразол, измерената системна наличност се увеличава до 50 %, което се обяснява с намаляване на чернодробния клирънс.

При пациенти с намалена чернодробна функция клирънса на омепразол се намалява и плазменото време на полуживот се увеличава до приблизително 3 часа. Бионаличността тогава надхвърля 90 %. Еднократен дневен прием от 20 mg омепразол за над 4 седмици се понася добре и не се открива никаква кумулация на омепразол или респективно на неговите метаболити.

Плацентата е умерено пропусклива за омепразол. Общата концентрация на свързан и свободен омепразол в плазмата на фетуса достига до 20 % от тази на майката. Данните за животни показват, че омепразол не се акумулира във феталната тъкан. Това се обяснява от факта, че киселинната продукция се стартира само непосредствено преди раждането и по този начин омепразол не може да се акумулира и не се активира в стомаха (мишки). Омепразол няма ефект върху феталните стомашни стойности, които пренатално са увеличени във фетуса (също и в човешкия) (гастрин не преминава през плацентата). Тези данни водят до заключението, че омепразол няма ефект върху феталната мукоза.

Проучвания върху плъхове показват, че малки количества от омепразол преминават през майчиното мляко. Концентрацията в млякото е под 1 % от майчината плазмена концентрация. Тези ограничени количества се инактивират от киселината в стомаха на новородените. Ето защо е малко вероятно приетият омепразол по време на кърмене да окаже въздействие върху кърмачето.

#### **Бионаличност**

Бионаличността при еднократна перорална доза на омепразол възлиза на около 35 %. При повтаряне на приема бионаличността се повишава до около 60 %. При пациенти с отклонения в чернодробната функция тя може да достигне до над 90 % въз основа на намаления ефект на първо преминаване (first-pass) през черния дроб

Бионаличността на Омепразол АЛ 20 е тествана в сравнение с референтен продукт. Това показва, че Омепразол АЛ 20 е биоеквивалентен както след еднократно, така и след многократно приложение. Бионаличност на Омепразол АЛ 20 при едновременно приемане на храна не се променя значително.

#### **5.3. Предклинични данни за безопасност.**

Предклинични проучвания относно остра и хронична токсичност не са показали значими резултати за приложението върху хора.

#### **Канцерогенност**

При двугодишно проучване за канцерогенност върху плъхове, отговарящо на дългогодишно лечение на плъхове, са открити ЕСЛ-клетъчни карциноми. Плъхове, третирани с високи дози омепразол за повече от 1 година, не показват карциноми, както през същата година, така и при наблюденията през следващата година. Механизмът на



формирането на стомашни карциноиди, е проучен внимателно и различни проучвания водят до заключението, че става въпрос за вторична реакция спрямо значително увеличените серумни гастринови стойности при плъхове по време на третирането. ECL-клетъчни карциноиди не са намерени по време на проучване върху мишки или кучета.

#### *Мутагенност*

Проучвания върху мутагенността (ин витро и ин vivo) не дават никакви значими за терапевтичното приложение на лекарството сведения за мутагенно въздействие.

#### *Репродуктивна токсичност*

Направените проучвания върху плъхове и зайци не дават никакви признаци за тератогенни ефекти, ефект върху фертилността или върху развитието на потомството. Плъхове, подложени на експониране по време на фазата на органогенеза в матката, показват постнатални промени в поведението (повишена локомоторна активност). За хора съществува само ограничен опит с прилагането на лекарството по време на бременност. До момента няма никакви сведения за токсично въздействие върху плода

### **6. Фармацевтични данни**

#### **6.1. Помощни вещества**

Poly(2-hydroxypropyl, O-methyl)cellulose (Viscosity 2.4 – 3.6 cP)	31.00 mg
Talc	10.75 mg
Titanium dioxide, E 171	2.00 mg
Poly(methacrylic acid-co methacrylate) (EUDRAGIT L 30 D-55) (containing sodium lauryl sulphate Ph Eur 0.7% + polyisobut 80 Ph Eur. 2.3 %)	25.00 mg
Triethylcitrate	3.75 mg
Pellets of sugar (USP*)	140 mg
<u>Capsule shell:</u>	
Titanium dioxide, E 171	1.26 mg
Purified water	9.13 mg
Gelatine	52.60 mg
Sodium lauryl sulphate	0.126 mg

#### **6.2. Несъвместимости**

До момента не са познати

#### **6.3. Срок на годност**

Срокът на годност възлиза на 24 месеца.

След изтичане на срока на годност, показан на опаковката, лекарството не трябва да се използва повече.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25° C.

#### **6.5. Данни за опаковката.**

HDPE-шишета с изсушаващо средство под капачка.

Оригинална опаковка от 15 стомашно-устойчиви капсули

