

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име

Probitor ®

### 2. Количествен и качествен състав

Една капсула стомашно устойчива, твърда, съдържа 20 mg omeprazole.

Помощни вещества: виж т.б.1.

### 3. Лекарствена форма

Капсула стомашно устойчива, твърда

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

- Язва на дванадесетопръстника
- Язва на стомаха
- Рефлукс езофагит и ГЕРБ (гастроезофагеална рефлуксна болест)
- Синдром на Цолингер-Елисон
- Профилактика на язви на стомаха и на дванадесетопръстника, при употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства
- Лечение на хроничните ерозивни гастрити и гастродуоденити
- В комбинация с подходящо подбрани антибактериални средства за ерадикация на *Helicobacter pylori*.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката се определя от лекуващия лекар. В случай, че не е предписано друго се прилагат следните схеми:

##### Язва на дванадесетопръстника:

Веднъж или два пъти дневно 20 mg сутрин и вечер в 22 часа в продължение на 2 – 4 седмици.


##### Язва на стомаха:

Веднъж дневно 20 mg (най-често вечер в 22 часа) в продължение на 4 – (6) - 8 седмици.

В някои случаи при пациенти с язва на стомаха, на дванадесетопръстника и рефлукс езофагит дозировката може да се повиши до 40 mg омепразол веднъж или два пъти дневно.

##### Рефлукс езофагит и ГЕРБ и ерозивен гастрит или гастродуоденит:

Както при язва на дванадесетопръстника (виж по-горе), с или без едновременно приемане на прокинетици лекарства.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №11-5020/21.03.02г.	
017/12.02.02	



#### Деца с тежък рефлукс езофагит:

Клиничният опит при деца не е достатъчен. При деца с тежък рефлукс езофагит омепразол трябва да се използва само в случай, когато друго лечение е без резултат.

Лечението трябва да започне в педиатрично отделение.

Препоръчителна в тези случаи дозировка е приблизително 1 mg/ kg дневно.

Продължителността на лечение обикновено е от 4 до 8 седмици и не трябва да надхвърля 12 седмици, поради факта, че липсват данни от прилагане на продукта продължително време при пациенти от тази възраст.

#### Синдром на Цолингер-Елисон:

При пациенти със синдром на Цолингер-Елисон продължителността на лечение не може да се фиксира стриктно. Дозировката трябва да се определи индивидуално, а продължителността на лечение се определя в зависимост от клиничния резултат. Препоръчителната дозировка е 60 mg за 24 часа. В случай, че се налага доза над 80 mg дневно тя трябва да се раздели на две или три отделни дневни дози.

#### Профилактика на язви на стомаха и на дванадесетопръстника, при употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства:

Дневно 20 mg в продължение на 4 – 8 седмици обикновено вечер в 22 часа.

#### При ерадикация на *Helicobacter pylori*:

При пациенти с язва на стомаха и на дванадесетопръстника, причинена от инфекция с *Helicobacter pylori* трябва да се прилага ерадиращо лечение с подходяща дозировка и комбинация от антибиотици. Схемата за лечение трябва да се определи на основата на поносимостта и начина на прилагане. Най-често се използват следните комбинации:

Probitor (Omeprazol) 20 mg, Amoxicillin 1000 mg, Claritromycin 500 mg, всичките заедно и по 2 пъти дневно

Probitor (Omeprazol) 20 mg, Claritromycin 250 mg, Metronidazole 400-500 mg, всичките заедно и по 2 пъти дневно

Probitor (Omeprazol) 20 mg, веднъж или два пъти дневно, Amoxicillin 750 mg, Metronidazole 500 mg, заедно 3 пъти дневно, или комбинация на Helicocin с Probitor

Продължителността на ерадиращото лечение е 1 седмица. За да се избегне развитието на резистентност продължителността не трябва да се съкращава.

Пациенти в напреднала възраст:

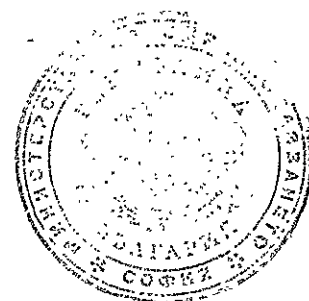
При пациенти в напреднала възраст не се налага промяна на дозировката.

Пациенти с увреждане на бъбреците:

При пациенти с увреждане на бъбреците не се налага промяна на дозировката

Пациенти с увреждане на функциите на черния дроб:

Тъй като бионаличността и полуживота могат да се повишат, при пациенти с увреждане на функциите на черния дроб максималната дневна доза следва да се ограничи до 20 mg.



Стомашно устойчивите капсули трябва да се гълтат цели с достатъчно количество течност (напр. 1 чаша вода), преди хранене (напр. преди закуска или вечеря) или на празен стомах.

#### **4.3. Противопоказания**

Омепразол е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към омепразол или някои от помощните вещества.

При пациенти с увреждане на функциите на черния дроб не трябва да се прилага комбинирано лечение с кларитромицин.

#### **4.4 Специални предупреждения за безопасност при употреба.**

При пациенти с пептична язва при възможност трябва да се извърши изследване за наличие на *Helicobacter pylori*. При пациенти, които са положителни за *Helicobacter pylori* ерадикационното лечение за унищожаването му трябва да започне възможно най-рано.

При съмнение за стомашна язва преди започване на лечение с омепразол капсули трябва да се изключи съмнението за злокачественост, тъй като лечението може да облекчи симптомите и да забави правилното поставяне на диагнозата.

Диагнозата рефлукс езофагит трябва да бъде потвърдена ендоскопски.

Намалената киселинност на стомаха, дължащо се на прилагане на инхибитори на протонната помпа, спомага за развитието на нормалната бактериална флора в стомашно чревният тракт. Прилагането на лекарства потискащи киселинната секреция води до значително покачване на риска от инфекции на стомашно чревният тракт, като *Salmonella* и *Campylobacter*.

Омепразол трябва внимателно да се прилага при пациенти в напреднала възраст и при случаи на чернодробна и бъбречна дисфункция, особено при прилагане на високи дози.

По време на лечение с омепразол при пациенти с тежко увреждане във функциите на черния дроб, стоиностите на чернодробните ензими трябва периодично да се проверяват.

В състава на продукта има захароза. Продукта не трябва да се прилага при пациенти с вродена непоносимост към фруктоза, синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция или ензимна глюкозо-изомалтозна недостатъчност.

Преди началото на поддържащо лечение на язви, причинени от употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства, сериозно трябва да се прецени необходимостта за прекратяване на симптоматичното лечение.

Поддържащото лечение на язви причинени от приемането на нестероидни противовъзпалителни средства при рискови пациенти трябва да се избягва.

Когато се налага лечение с омепразол в комбинация с други лекарства (при язви причинени от употреба на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства, или ерадикация) комбинацията трябва внимателно да се прецени, тъй като е възможно взаимодействието между лекарствата да се промени или да се наблюдава потенциране на ефекта (виж кратката характеристика на съответния продукт).

Същата преценка трябва да се направи и по време на лечение с комбинация при пациенти с чернодробна или бъбречна дисфункция (за промяна в дозировката виж т. 4.2.).

Омепразол не трябва да се използва при новородени и деца на възраст до 2 години.

При пациенти в тежко състояние се препоръчва наблюдаване на зрителното и слухово възприемане, тъй като в редки случаи, при използване на парентералната форма на омепразол има съобщения за слепота и глухота.

#### **4.5 Лекарствени взаимодействия**

Тъй като омепразолът се метаболизира в черния дроб от изоформите на цитохром Р 450 (главно CYP 2C19, S-mephenytoin hydroxylase) и потиска ензимите от групата CYP 2C (CYP 2C19 и CYP 2C9) той може да



удължи елиминирането на други лекарства, чийто метаболизъм се осъществява от тези ензими. Това се наблюдава при диазепам (също така и при други бензодиазепини като триазолам или флуразепам), фенитоин и варфарин. Препоръчва се пациентите, приемащи варфарин или фенитоин периодично да бъдат наблюдавани, а при нужда техните дози да се намалят.

Повлияват се също така и други лекарства като напр. хексобарбитал, циталопрам, имипрамин, кломипрамин.

Омепразол може да подтисне метаболизма на дисулфирама в черния дроб. Има съобщения за скованост на мускулите като следствие от това.

Съществуват противоречиви данни за взаимодействието между омепразол и циклоспорин. Поради това при пациенти лекувани с омепразол трябва да се проследяват концентрациите на циклоспорина в плазмата, тъй като е възможно те да се повишат.

При едновременно приемане на омепразол и кларитромицин концентрациите им в плазмата се повишават. Както и при прилагане на други продукти подтискащи секрецията, прилагането на омепразол може да намали абсорбцията на кетоназол или итраконазол, поради намаляване на киселинността в стомаха.

Едновременното приемане на омепразол и дигоксин при здрави хора води до покачване на бионаличността на дигосина с 10 %, като логично последствие от повишаване на рН стойността в стомаха.

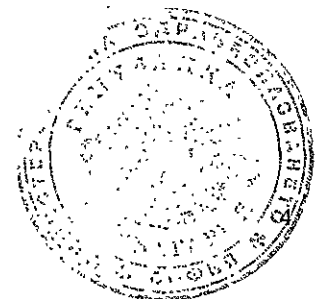
Омепразол може да намали абсорбцията на витамин В<sub>12</sub> приет орално. Това трябва да се има предвид при пациенти с ниски изходни стойности на витамин В<sub>12</sub>, които ще бъдат лекувани с омепразол продължително време.

Няма наблюдавани взаимодействия на омепразол с кофеин, пропранолол, теофилин, метопролол, лидокаин, квинидин, фенацетин, естрадиол, амоксицилин, будезонид, диклофенак, метронидазол, напроксен, пироксикам или антиацидни продукти. Абсорбцията на омепразол не се повлиява от алкохол.

По-долу са представени таблично важните взаимодействия на омепразол капсули.

Лекарство	Механизъм	Проявен ефект
Диазепам (и вероятно други продукти от групата на бензодиазепините) R-варфарин Фенитоин	Взаимодействие с метаболитните ензими цитохром Р 450 СYP 2	Удължаване на времето за елиминиране и покачване на концентрациите в плазмата.
Кетоназол Итраконазол (други лекарства, чиято абсорбция зависи от рН-стойността на стомаха)	Покачване на рН стойността в стомаха	Намалена абсорбция
Дигоксин	Покачване на рН-стойността в стомаха	Покачване на бионаличността с 10 %
Кларитромицин Рокситромицин Еритромицин (вероятно също така и други макролиди)	Промяна в рН-стойността и метаболизма в черния дроб	Покачване на концентрациите в плазмата, покачване в бионаличността и удължаване полуживота на омепразола
Алкохол, амоксицилин, будезонид, квинидин, кофеин, диклофенак, естрадиол, лидокаин, метопролол, метронидазол, напроксен, фенацетин, пироксикам, пропранолол, S-варфарин, теофилин		Без промени във фармакокинетиката

#### 4.6 Бременност и кърмене



Ограничени епидемиологични изследвания не показват нежелани реакции върху бременни или данни за покачване в общия брой на малформациите. Поради това има непълна информация по отношение на специфични отклонения.

Експериментално е установено, че при плъхове омепразола и метаболитите му се отделят в кърмата. Има недостатъчни данни за влиянието му върху кърмачета чрез майчиното мляко. Концентрацията на омепразола в кърмата достига до 6 % от максималната концентрация в плазмата на майчиния организъм. Прилагането на омепразол по време на бременност и кърмане трябва да става след внимателна преценка на ефекта и риска.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени изследвания за влиянието на омепразол при шофиране. Поради това, независимо от много редките нежелани реакции от страна на ЦНС или повлияване на зрението, приемането на омепразол не влияе на участието в уличното движение.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Стомашночревни реакции

Често ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ): диария, запек, газове (евентуално придружено с болка в абдоминалната област), гадене и повръщане. В повече от тези случаи симптомите отзвучават след преустановяване на лечението.

Рядко ( $< 0,1\%$ ): Оцветяване на езика в кафяво-черно при едновременно прилагане на кларитромицин и развитие на glandуларен цистит. Както едната, така и другата реакция отзвучават след преустановяване на лечението.

Много рядко ( $< 0,01\%$ ): сухост в устата, стоматит, кандидоза или панкреатит.

##### Нежелани лекарствени реакции от страна на черния дроб и панкреаса

Не често ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ ): промени в стойностите на чернодробните ензими (които възстановяват нормалните си стойности след преустановяване на лечението).

Много рядко ( $< 0,01\%$ ): хепатит с или без жълтеница, при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване-хепатопатия и енцефалопатия.

##### Нежелани лекарствени реакции от страна на хемопоетичната и лимфатична системи

Не често ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ ): промени в кръвната картина, обратима тромбоцитопения, левкопения или панцитопения и агранулоцитоза.

Рядко ( $< 0,1\%$ ): Хипрохромна, микроцитична анемия при деца.

##### Нежелани лекарствени реакции от страна на кожата и подкожните тъкани:

Не често ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ ): сърбеж, обриви по кожата, алоpecia, еритема мултиформе или свръхчувствителност към светлина и често изпотяване.

Рядко ( $< 0,1\%$ ): Синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза.

##### Мускулно - скелетни смущения

Рядко ( $< 0,1\%$ ): мускулна слабост, миалгия и болки в ставите.

##### Бъбреци

Много рядко ( $< 0,01\%$ ): нефрит (интерстициален нефрит)

##### ЦНС

Често ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ): сънливост, унесеност, безсъние, световъртеж и главоболие. Тези реакции отзвучават след преустановяване на лечението.

Рядко ( $< 0,1\%$ ): Парестезия и леко умствено объркване. Нарушение в паметта и халюцинации са наблюдавани предимно при много тежко болни пациенти или при пациенти в напреднала възраст.

Много рядко ( $< 0,01\%$ ): възбудимост и депресия са наблюдавани предимно при много тежко болни пациенти или при пациенти в напреднала възраст.

##### Органи на възприятието

Не често ( $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$ ): смущения в зрението (замъгляване, загуба на зрение или намаляване на зрителното поле) и нарушение в слуха (шум в ушите) или промяна във вкуса. Тези реакции отзвучават след преустановяване на лечението.



Реакции на свръхчувствителност

Много рядко (<0,01 %): Съобщени са уртикария, покачване на температурата на тялото, ангиоедем, бронхоспазъм или анафилактичен шок, алергичен васкулит и треска.

Други нежелани лекарствени реакции:

Не често ( $\geq 0,1\%$  - < 1 %): периферна едема (отзвучав след преустановяване на лечението).

Много рядко (<0,01 %): хипотермия, гинекомастия.

#### 4.9 Предозиране

Симптоми

Няма налична информация за нежеланите реакции при хора приели свръхдоза от омепразол. Единични дози до 160 mg/дневно и обща доза до 400 mg/дневно, приети орално, както и единични дози до 80 mg и обща дневна доза до 200 mg или 520 mg в продължение на 3 дни приложени венозно се понасят добре без проява на нежелани лекарствени реакции.

### 5 Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологична група

Селективен инхибитор на протонната помпа, заместен бензимидазол

АТС код: A02B C 01

Омепразол е инхибитор на протонната помпа на стомаха, директно и дозозависимо инхибира ензима  $H^+$ ,  $K^+$ -АТР –аза, отговорен за секрецията на стомашна киселина от париеталните клетки в стомаха. Благодарение на това селективно вътреклетъчно действие, което е независимо от други мембранно свързани рецептори (като например хистамин  $H_2$ , мускарин  $M_1$  или гастринергичен рецептор), омепразол е отделен в самостоятелна група инхибитори, който блокира крайната фаза на секрецията на киселина.

Резултатът от прилагането на омепразол води до инхибиране както на основната секрецията на киселина, така и на стимулираната секрецията на киселина, независимо от начина на стимулирането и. Омепразол покачва стойността на рН и намалява обемът на секрецията на киселина в стомаха. Омепразола като слаба база се натрупва в париеталните клетки, където средата е силно кисела, ето защо ефекта му да инхибира ензима  $H^+$ ,  $K^+$ -АТР –аза е възможен само след протониране и активиране.

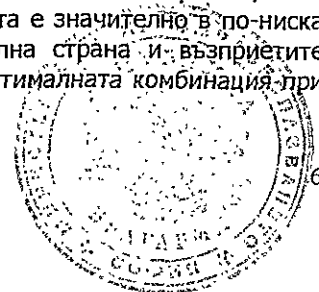
В кисела среда със стойност на рН под 4 протонираният омепразол се превръща в омепразол сулфенамид с активно действие. Независимо от плазменият полуживот на омепразол база, омепразол сулфенамид се задържа в клетките по-дълго (виж т.5.2 "Фармакокинетични свойства"). Високата специфичност на омепразола се обяснява с много ниската стойност на рН в париеталните клетки на стомаха. На практика действието се осъществява от омепразол сулфенамид, който инхибира и блокира ензима и блокира действието му.

Когато ензимната система е инхибирана, стойността на рН се покачва, следствие на което количеството на омепразол което се натрупва и активира в париеталните клетки на стомаха намалява.

Следователно, натрупването на омепразола се осъществява на принципа на авторегулиране.

Причината за покачване на честотата за развитие на умерен гастрит след лечение с омепразол продължително време, е резултат от инхибиране на секрецията на киселина. При лечение продължително време е наблюдавано леко до умерено покачване в броя на ECL – клетки. Карциноми установени при експериментални изследвания върху животни досега не са установени при хора.

Повечето от резултатите от контролирани рандомизирани клинични изследвания показват, че при пациенти с язви на стомаха и дванадесетопръстника, причинени от *Helicobacter pylori*, с прилагането на омепразол 20 mg два пъти дневно в комбинация с два антибиотика в продължение на 1 седмица се постига ерадикация на *Helicobacter pylori* при повече от 80 % от случаите. Напълно логично при пациенти с първична резистентност на *Helicobacter pylori* към метронидазол ерадикацията е значително в по-ниска степен. Следователно данните за нивото на резистентност за всяка отделна страна и възприетите национални терапевтични схеми трябва да се вземат предвид за избора на оптималната комбинация при ерадикация на *Helicobacter pylori*.



Освен това при пациенти с упорити инфекции възможността за развитие на вторична резистентност (при пациенти с първична чувствителност на бактериалния щам) към дадено антибактериално лекарство трябва да се има предвид при обсъждане на промяна в терапевтичната схема.

Допълнително клиничните резултати показват, че при пациенти с пептична язва, правилното провеждане на лечението за ерадикация, рецидивите на язвите на дуаденума, а най-вероятно също и язвите на стомаха са изключително редки в сравнение със случаите когато не е провеждано лечение на инфекцията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Омепразола не е устойчив на действието на киселина в стомаха. Той се прилага орално като гранули стомашно устойчиви в твърди желатинови капсули. Абсорбира се от тънките черва.

Максималните концентрации на омепразол в плазмата се достигат за 1 до 3 часа след прилагането му. Плазменият полуживот е около 40 минути, а общият плазмен клирънс е 0,3 – 0,6 l/min. При малък процент от пациенти (с CYP 2C19 недостатъчност) е установено намаляване на елиминацията. При тези случаи елиминационният полуживот може да бъде около 3 пъти по-дълъг от нормалния и площта под кривата характеризираща зависимостта на концентрацията в плазмата от времето (AUC) може да нарастне десеткратно.

Обемът на разпределение на омепразола е относително нисък ( 0,3 l/ kg) и съответства на този от вътреклетъчната течност. Приблизително 95 % от приложената доза се свързва с плазмените белтъци.

Омепразолът като слаба база се натрупва в междуклетъчните каналчета на париеталните клетки, където средата е силно кисела. В тази кисела среда омепразола се протонизира и активира, превръщайки се в омепразол сулфенамид. Активираната форма се свързва ковалентно със стомашната протонна помпа (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТР –аза) в секреторната област на париеталните клетки в стомаха и инхибира действието и. Поради това времето на подтискане на секрецията на киселина в стомаха реално е по-дълго на времето през което омепразол-база се намира в плазмата. Степента на подтискане на секрецията на киселина в стомаха е право пропорционална на площта под кривата характеризираща зависимостта на концентрацията в плазмата от времето (AUC), но не и на концентрацията на омепразол в плазмата в даден момент.

Омепразолът се метаболизира изцяло от CYP 2C19 в черния дроб. При малък процент от пациенти с CYP 2C19 недостатъчност отделянето на омепразола е намалено. В плазмата са установени сулфон-, сулфид- и хидрокси метаболитите на омепразола. Те не повлияват в никаква степен подтискането на секрецията на киселина в стомаха. Около 20 % от приложената доза се отделя чрез фекалиите, а останалите 80 % в урината, под формата на метаболити. Хидрокси-омепразол и съответно въглена киселина са двата основни метаболита, които се отделят в урината.

При пациенти с увреждане във функциите на бъбреците кинетиката на омепразола е сходна с тази при здрави хора. Тъй като обаче по-голяма част от метаболитите на омепразола се отделят с урината, намаляването на отделянето съответства на степента на намалената функция на бъбреците. Акумулацията на омепразола може да се предотврати ако той се прилага веднъж дневно.

При пациенти в напреднала възраст бионаличността на омепразола е слабо повишена, а отделянето слабо намалено. Тъй като индивидуалните стойности практически не се отличават от тези при здрави млади хора, няма основание да се очаква промяна в поносимостта на омепразол при използване в стандартни дози от пациенти в напреднала възраст.

След прилагане на 40 mg омепразол венозно в продължение на 5 дни, абсолютната стойност на определената бионаличност нараства с около 50 %. Това може да се обясни със снижаване на чернодробния клирънс дължащо се на излишък на CYP 2C19.

При пациенти с хронична хепатопатия клирънсът на омепразола е намален, а полуживотът в плазмата може да се покачи до около 3 часа. Бионаличността може в този случай да бъде значително над 90 %. При доза 20 mg омепразол веднъж дневно в продължение на 4 седмици той се понася добре и не се наблюдава кумулиране на омепразол или метаболитите му.

При прилагане на еднократна доза бионаличността на омепразола е приблизително 35 %. При повторно прилагане бионаличността нараства до приблизително 60 %. При пациенти с намалена функция на черния дроб тя може да нарастне над 90 %, което се дължина ефекта на първото преминаване. Бионаличността на омепразол капсули 20 mg и на оригиналния препарат е сравнявана при изследвания при еднократен и многократен прием.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност



Няма данни от проведените експериментални изследвания за хронична токсичност, които да демонстрират нежелани реакции при използването на продукта при човек.

При прилагане на омепразол на плъхове за дълъг период от време е наблюдавана хиперплазия на ECL-клетките в стомаха, карциноиди или предразположение към частична фундектомия. Тези промени са в резултат от вторичната хипергастринемия следствие на потискане на секрецията на киселина в стомаха. При ин витро и ин vivo изследвания за мутагенност не са установени клинично значими резултати.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества.**

Hydroxypropylmethyl Cellulose, Talc, Titanium Dioxide (E171), Methacrylic acid copolymer, Triethylcitrate, Saccharose.

Капсула: Titanium Dioxide, gelatin, вода

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Не са известни несъвместимости.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25° C.  
Контейнера да се съхранява добре затворен .

### **6.5 Данни за опаковката**

Контейнер от полиетилен съдържащ капсула стомашно устойчива, твърда x 7, 14, 28 и 100 бр.

## **7. Притежател на регистрацията**

Biochemie GmbH  
10 Biochemiestrasse  
A-6250 Kundl/Tyrol  
Tel: 00435338200  
Fax:0043533820046

## **8. Първа регистрация**

Испания Рег № 98/2763 / 11.08.1999

## **10. Дата на редакция на текста**

Ноември 2000

