

Фармацевтичен производител:

ALIUD PHARMA

Omeprazol AL 20

Кратка характеристика на продукта Omeprazol AL

SPC

1. Име на лекарствения продукт

Omeprazol AL 20

Омепразол АЛ 20

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТО	
Производител: АЛИУД ФАРМА	
Разрешение за употреба № 11-4644/08.01.02	
616/18.12.01	<i>Алиуд</i>

Лекарствено вещество: Omeprazole 20 mg за всяка стомашно устойчива капсула

2. Качествен и количествен състав

1 капсула с резистентни към стомашен сок пелети съдържа: Omeprazole 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 Omeprazol AL 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 Omeprazol AL 20 на ден.

Пациентите се подобряват много 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 Omeprazol AL 20 на ден.

Пациентите се подобряват много 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 Цъолинггер-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 метаболизиращи 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 метаболлизират 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. кетоконазол) 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	Забавено, елиминиране



	цитохром P450 изоензим от 2C групата	увеличени плазмени концентрации
Ketoconazole, Itraconazole (и други лекарства с рН-зависима резорбция)	Увеличаване на рН- стойностите в стомаха	Намаляване на резорбцията
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 (стомачно-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 оцветяване на езика, отшумяващо след приключване на лечението. В някои изключително редки случаи при лечение с Omeprazol са наблюдавани glandularни кисти. Те са доброкачествени и отшумяват след спиране на лечението.

Черен дроб

Понякога могат да се наблюдават преходни промени в стойностите на чернодробните ензими, които след приключване на лечението отшумяват. 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, обратима 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 отшумяват 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, оток 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 хистамин H_2 -, мускарин M_1 - или гастринергичните рецептори), omeprazole принадлежи към една първоначална група киселинни блокери, инхибиращи терминалния процес на секреция. Поради начина си на действие omeprazole намалява не само базалната, но и стимулираната киселинна секреция, независимо от вида на стимуланта. Благодарение на този начин на действие omeprazole увеличава рН-стойността и намалява обема на секрецията. Като слаба база omeprazole 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 omeprazole в действащо активно вещество, а именно omeprazole sulphenamide. Неговото време на пребиваване в клетките, надхвърля времето съответстващо на плазмения полуживот на omeprazole-база (виж Фармакокинетични свойства). Достатъчно ниски стойности на рН са намерени само в париеталните клетки, което обяснява високата специфичност на omeprazole. Omeprazole sulphenamide се свързва към ензима H^+/K^+ -АТФ-аза, инхибирайки по този начин неговата активност.

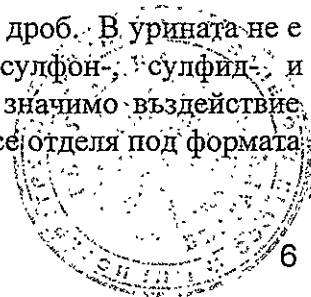
След като се инхибира ензимната система и рН-стойностите нараснат, акумулирането и превръщането на omeprazole се намалява, което означава, че акумулирането на omeprazole се регулира чрез обратна връзка.

5.2. Фармакокинетични свойства

Omeprazole се прилага под форма на пелети в желатинови капсули, с резистентно към стомашния сок покритие. Приет перорално, omeprazole се резорбира в тънките черва. Максималните плазмени концентрации се достигат след около 1-3 часа след приема. Крайното време на полуелиминиране е около 40 минути, а плазменият клирънс е $0,3 - 0,6$ l/min. При малък процент от тестваните пациенти се наблюдава удължено елиминиране. Крайното време на полуелиминиране в тези случаи може да се удължи около 3 пъти и площта под кривата (AUC) да се увеличи около 10 пъти. В човешкото тяло omeprazole 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 omeprazole се концентрира в киселата област на вътреклетъчната канална система на париеталните клетки. В тази кисела среда omeprazole се протонира и се превръща в действителната активна субстанция - сулфенамид. Тази активна субстанция се свързва ковалентно към протоновата 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 омепразол 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).

Omeprazole се метаболизира изключително и почти изцяло в черния дроб. В урината не е открита непроменена субстанция. В плазмата са намерени сулфон-, сулфид- и хидроксиомепразол. 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. Двата главни метаболита в урината са хидроксиомепразол и съответната карбоксилна киселина.

Китнетиката на омергазоле 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 омергазоле, тяхното елиминиране се намалява в зависимост от намаляването на бъбречната функция. Акумулиране обаче, с еднократно приемане на ден, може да се изключи.

При пациенти в напреднала възраст бионаличността на омергазоле малко се увеличава и плазменото елиминиране 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 омергазоле, измерената системна наличност се увеличава до 50 %, което се обяснява с намаляване на чернодробния клирънс.

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

Плацентата е умерено пропусклива за омергазоле. Общата концентрация на свързан и свободен омергазоле в плазмата на фетуса достига до 20 % от тази на майката. Данните за животни показват, че омергазол не се акумулира във феталната тъкан. Това се обяснява от факта, че киселинната продукция се стартира само непосредствено преди раждането и по този начин омергазоле не може да се акумулира и не се активира в стомаха (мишки). Омергазоле 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 омергазоле няма ефект върху феталната мукоза.

Проучвания върху плъхове показват, че малки количества от омергазоле 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 омергазоле по време на кърмене да окаже въздействие върху кърмачето.

Бионаличност

Бионаличността при еднократна перорална доза на омергазоле 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 Омергазол АЛ 20 е тествана в сравнение с референтен продукт. Това показва, че Омергазол АЛ 20 е биоеквивалентен както след еднократно, така и след



многократно приложение. Бионаличност на Omeprazol 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 ECL-клетъчни карциноиди. Плъхове, третирани с високи дози omeprazole за повече от 1 година, не показват карциноиди 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.

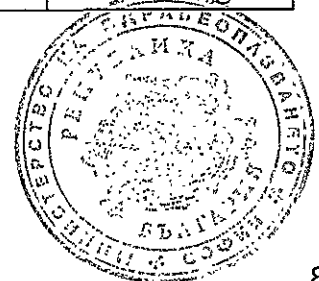
6. Фармацевтични данни

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(methacrylicacid-co methacrylate) (EUDRAGIT L 30 D-55) (containing sodium lauryl sulphate Ph. Eur. 0.7% + polysorbat 80 Ph. Eur. 2.3 %)	25.00 mg
Triethylcitrate	3.75 mg
Pellets of sugar (USP*)	140 mg
Capsule shell:	
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° С.

6.5. Данни за опаковката.

HDPE-шишета с изсушаващо средство под капачка.

Оригинална опаковка от 15 стомашно-устойчиви капсули

Оригинална опаковка от 30 стомашно-устойчиви капсули

Оригинална опаковка от 100 стомашно-устойчиви капсули

6.6. Инструкции за използване

няма

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ALIUD® PHARMA GmbH & Co.KG

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Germany

Tel. ++49-7333-96510

Fax ++49-7333-21499

E-mail: info@aliud.de

Internet: <http://www.aliud.de>

8. Регистрационен №

9. Дата на първо разрешаване за употреба

10. Дата на редакция на текста

юни 1999

