

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Основни търговски имена:

LOSEC MUPS®, LOSEC® MUPS™, ANTRA® MUPS™ и MORAL® MUPS™.


Таблетки 10 мг, 20 мг и 40 мг

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ


Всяка таблетка съдържа: омепразол магнезий 10.3 мг, 20.6 мг и 41.3 мг  
(съответстващи на омепразол 10 мг, 20 мг и 40 мг).


За помощните вещества виж 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

LOSEC MUPS таблетки 10 мг: светло-розови, продълговати, биконвексни филмирани таблетки с гравирано  от едната страна и 10 mg от другата.

Всяка таблетка съдържа омепразол магнезий 10.3 мг като стомашно-устойчиви обвити пелети.

LOSEC MUPS таблетки 20 мг: розови, продълговати, биконвексни филмирани таблетки с гравирано  от едната страна и 20 mg от другата. Всяка таблетка съдържа омепразол магнезий 20.6 мг като стомашно-устойчиви обвити пелети.

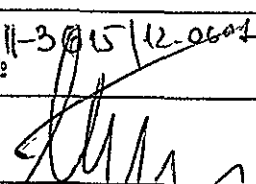
LOSEC MUPS таблетки 40 мг: тъмно червеникаво-кафяви, продълговати, биконвексни филмирани таблетки с гравирано  от едната страна и 40 mg от другата. Всяка таблетка съдържа омепразол магнезий 41.3 мг като стомашно-устойчиви обвити пелети.

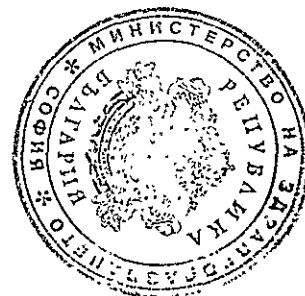
### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

LOSEC/LOSEC MUPS са показани за лечение на

- дуоденална язва
- стомашна язва
- стомашни и дуоденални язви или ерозии, свързани с приложението на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)
- ерадикация на *Helicobacter pylori* при пептична язвена болест
- рефлукс-езофагит
- симптоматична гастро-езофагеална рефлуксна болест
- диспепсия, свързана с повишена киселинност
- синдром на Zollinger-Ellison

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-3015/12-0604
605/27.03.01	



- пациенти, за които се счита, че са изложени на риск от аспириране на стомашно съдържимо по време на обща анестезия / профилактика на киселинна аспирация.

#### 4.2. Дозировка и метод на приложение

Препоръчва се LOSEC MUPS таблетки да се дават сутрин и да се поглъщат цели с течност. Съдържанието на таблетките не трябва да се дъвче или размачква.

##### LOSEC MUPS таблетки

Таблетките трябва да се вземат с половин чаша течност. Таблетките не трябва да се дъвчат или размачкват.

Таблетките могат и да се диспергират в половин чаша негазирана вода или плодов сок. Разбърква се до разпадане на таблетките и течността с пелетите се изпива веднага или до 30 минути. Изплаква се чашата с половин чаша течност и се изпива. Пелетите не трябва да се дъвчат или размачкват.

##### *Дуоденална язва*

Препоръчаната дозировка при пациенти с активна дуоденална язва е LOSEC MUPS 20 мг веднъж дневно. Отзвучаването на симптомите е бързо и при повечето пациенти заздравяването настъпва до 2 седмици. При тези болни, които може да не са напълно излекувани след началния курс, заздравяването обикновено настъпва по време на допълнителен период на лечение от 2 седмици.

При пациенти с дуоденална язва, лошо отговаряща на лечението, се препоръчва LOSEC MUPS 40 мг веднъж дневно и заздравяване се постига обикновено за 4 седмици.

За профилактика на рецидив при пациенти с дуоденална язвена болест препоръчаната доза е LOSEC MUPS 10 мг веднъж дневно. При необходимост дозата може да се увеличи до LOSEC MUPS 20-40 мг веднъж дневно.

За дуоденални язви, свързани с приложението на НСПВС, виж гастро-дуоденални лезии, свързани с приложението на НСПВС.

За ерадикация на *Helicobacter pylori* виж при *схеми на лечение за ерадикация на Helicobacter pylori (Hр) при пептична язвена болест.*

##### *Стомашна язва*

Препоръчаната дозировка е LOSEC MUPS 20 мг веднъж дневно.

Отзвучаването на симптомите е бързо и при повечето пациенти заздравяването настъпва до 4 седмици. При тези болни, които може да не са напълно излекувани след началния курс, заздравяването обикновено настъпва по време на допълнителен период на лечение от 4 седмици.



При пациенти със стомашна язва, слабо отговаряща на лечението, се препоръчва LOSEC MUPS 40 мг веднъж дневно и заздравяване се постига обикновено за 8 седмици.

За профилактика на рецидив при пациенти със слабо отговаряща стомашна язва препоръчваната доза е LOSEC MUPS 20 мг веднъж дневно. При необходимост дозата може да се увеличи до LOSEC MUPS 40 мг веднъж дневно.

За стомашни язви, свързани с приложението на НСПВС, виж гастро-дуоденални лезии, свързани с приложението на НСПВС.

За ерадикация на *Helicobacter pylori* виж при *схеми на лечение за ерадикация на Helicobacter pylori (Hr) при пептична язвена болест.*

При стомашни язви, дуоденални язви или гастро-дуоденални ерозии при пациенти с или без продължително лечение с НСПВС препоръчваната дозировка на LOSEC MUPS е 20 мг веднъж дневно. Отзвучаването на симптомите е бързо и при повечето пациенти заздравяването настъпва до 4 седмици. При тези болни, които може да не са напълно излекувани след началния курс, заздравяването обикновено настъпва по време на допълнителен период на лечение от 4 седмици.

За профилактика на стомашни язви, дуоденални язви или гастро-дуоденални ерозии и диспептични симптоми, свързани с лечение с НСПВС, препоръчваната дозировка на LOSEC / LOSEC MUPS е 20 мг веднъж дневно.

*Схеми на лечение за ерадикация на Helicobacter pylori (Hr) при пептична язвена болест:*

Схеми на тройна терапия:

LOSEC MUPS 20 мг, амоксицилин 1 г и кларитромицин 500 мг два пъти дневно в продължение на една седмица

или

LOSEC MUPS 20 мг, метронидазол 400 мг (или тинидазол 500 мг) и кларитромицин 250 мг два пъти дневно в продължение на една седмица

или

LOSEC MUPS 40 мг веднъж дневно с амоксицилин 500 мг и метронидазол 400 мг три пъти дневно в продължение на една седмица.

Схеми на двойна терапия:



LOSEC MUPS 40-80 мг дневно с амоксицилин 1.5 г дневно в разделени приеми в продължение на две седмици. При клинични проучвания са били използвани дневни дози на амоксицилин до 1.5-3 г

или

LOSEC MUPS 40 мг веднъж дневно с кларитромицин 500 мг три пъти дневно в продължение на две седмици.

За да се осигури заздравяване при пациенти с активна пептична язвена болест, виж допълнителните препоръки за дозиране за *Дуоденална и Стомашна язва*.

При всяка схема на лечение, ако пациентът е все още *Нр*-положителен, терапията може да се повтори.

#### *Рефлукс-езофагит*

Препоръчаната дозировка е LOSEC MUPS 20 мг веднъж дневно. Отзвучаването на симптомите е бързо и при повечето пациенти заздравяването настъпва до 4 седмици. При тези болни, които може да не са напълно излекувани след началния курс, заздравяването обикновено настъпва по време на допълнителен период на лечение от 4 седмици.

При пациенти с тежък рефлукс-езофагит се препоръчва LOSEC MUPS 40 мг веднъж дневно и заздравяване се постига обикновено за 8 седмици.

При продължително лечение на пациенти с оздравял рефлукс-езофагит препоръчаната доза е LOSEC MUPS 10 мг веднъж дневно. При необходимост дозата може да се повиши до LOSEC MUPS 20-40 мг веднъж дневно.

#### *Тежък рефлукс-езофагит при деца на една година и по-големи*

Препоръчаната дозировка за заздравяване е:

<u>Тегло</u>		<u>Дозировка</u>
10-20 кг	Losac	10 мг
>20 кг	Losac	20 мг

При необходимост дозировката може да се увеличи до 20 мг и 40 мг съответно.

#### *Симптоматична гастро-езофагеална рефлуксна болест*

Препоръчаната дозировка е LOSEC MUPS 20 мг веднъж дневно.

Облекчаването на симптомите е бързо.

Пациентите може да отговорят адекватно на 10 мг дневно и поради това трябва да се има предвид индивидуално определяне на дозата.



Ако не се постигне контрол след 4 седмици лечение с LOSEC MUPS 20 мг дневно, препоръчва се допълнително изследване.

*Диспепсия, свързана с повишена киселинност*

За облекчаване симптомите на пациенти с епигастрална болка/дискомфорт с или без киселини препоръчваната дозировка е LOSEC MUPS 20 мг веднъж дневно.

Пациентите може да отговорят адекватно на 10 мг дневно и поради това тази доза може да се счита като начална доза.

Ако не се постигне контрол на симптомите след 4 седмици лечение с LOSEC MUPS 20 мг дневно, препоръчва се допълнително изследване.

*Синдром на Zollinger-Ellison*

При пациенти със синдром на Zollinger-Ellison дозата трябва да се определя индивидуално и лечението да продължи толкова, колкото е клинично показано. Препоръчваната начална дозировка е LOSEC MUPS 60 мг дневно. Всички пациенти с тежко заболяване и неадекватен отговор на други видове лечение са били ефективно контролирани и над 90% от болните са били поддържани с дози от LOSEC 20-120 мг дневно. Когато дозата надхвърля LOSEC MUPS 80 мг дневно, тя трябва да се раздели и да се приема два пъти дневно.

*Профилактика на киселинна аспирация*

Препоръчваната дозировка е LOSEC MUPS 40 мг вечерта преди операцията, последвана от LOSEC MUPS 40 мг сутринта на операцията.

*Увредена бъбречна функция*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

*Увредена чернодробна функция*

Тъй като бионаличността и времето на полуелиминиране от плазмата на омепразол са увеличени при пациенти с увредена чернодробна функция, дневна доза от 10-20 мг може да бъде достатъчна [1].

*Пациенти в напреднала възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към омепразол [17].

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При наличие на някакъв тревожен симптом (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и



когато се подозира или е констатирана стомашна язва, трябва да се изключи злокачественост, тъй като лечението може да облекчи симптомите и да забави диагностицирането.

#### 4.5. Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Резорбцията на някои лекарства може да бъде променена поради намалената интрагастрална киселинност. Резорбцията на кетоконазола може да намалее по време на лечение с омепразол, както и при лечение с други инхибитори на киселинната секреция или антиациди [16].

Не е намерено взаимодействие с храни или едновременно приложени антиациди.

Тъй като омепразол се метаболизира в черния дроб с помощта на P450 2C19 (CYP 2C19), той може да удължи елиминирането на диазепам, варфарин (R-варфарин) и фенитоин, които са частично субстрати на този ензим. Препоръчва се мониториране на пациенти, получаващи варфарин и фенитоин, и може да е необходимо намаление на дозата. Едновременно лечение с LOSEC 20 мг дневно не е променило кръвните концентрации на фенитоин при пациенти, подложени на непрекъснато лечение с това лекарство. Също така, едновременно лечение с LOSEC 20 мг дневно не е променило времето на кръвосъсирване при пациенти, подложени на непрекъснато лечение с варфарин.

Плазмените концентрации на омепразол и кларитромицин се увеличават по време на едновременното им приложение, но няма взаимодействие с метронидазол или амоксицилин. Тези антибактериални средства се използват заедно с омепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*.

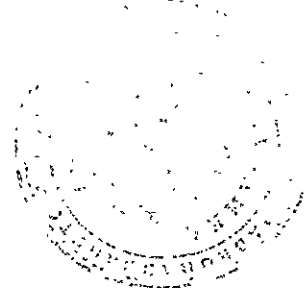
#### 4.6. Бременност и кърмене

Както повечето лекарства, LOSEC MUPS не трябва да се дава по време на бременност и кърмене, освен ако употребата му не се счита жизнено важна. LOSEC, даван в дози до 80 мг в продължение на 24 часа при раждащи жени, не е довел до нежелани реакции на омепразол при детето. Изследвания при животни не са показали данни за риск от прилагане на омепразол по време на бременност и кърмене и няма данни за фетална токсичност или тератогенен ефект.

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

Малко вероятно е LOSEC MUPS да се отрази на способността за шофиране или работа с машини.

#### 4.8. Нежелани ефекти



LOSEC се понася добре и нежеланите реакции обикновено са били леки и обратими. Следните ефекти са съобщени като нежелани събития по време на клиничните изпитвания или при рутинна употреба, но в много случаи връзката с лечението с омепразол не е била установена.

Профилът на нежеланите събития, наблюдавани с LOSEC MUPS, е бил подобен на този, наблюдаван с LOSEC капсули по време на клиничните изпитвания с кратка продължителност.

• *Кожа*

Рядко обрив и/или сърбеж.

В изолирани случаи фоточувствителност, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН) [19], алопеция.

• *Мускуло-скелетни*

В изолирани случаи артралгия, мускулна слабост и миалгия.

• *Централна и периферна нервна система*

Главоболие.

Рядко замаяване, парестезия, сънливост, безсъние, световъртеж.

В изолирани случаи обратими умствени разстройства, ажитация, депресия или халюцинации, предимно при тежко болни пациенти.

• *Стомашно-чревни*

Диария, запек, коремна болка, гадене/повръщане и метеоризъм.

В изолирани случаи сухота в устата, стоматит и стомашно-чревна кандидоза.

• *Чернодробни*

Рядко повишени чернодробни ензими.

В изолирани случаи енцефалопатия при пациенти с предшестващо тежко чернодробно заболяване; хепатит с или без жълтеница, чернодробна недостатъчност.

• *Ендокринни*

В изолирани случаи гинекомастия.

• *Хематологични*

В изолирани случаи левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза и панцитопения [3].

*Други*

Рядко прилошаване.

Реакции на свръхчувствителност, напр. уртикария (рядко) и в изолирани случаи ангиоедем, фебрилитет, бронхоспазм, интерстициален нефрит и анафилактичен шок [3].



В изолирани случаи засилено потене, периферен оток, размазано зрение, нарушение на вкуса и хипонатриемия [19].

#### 4.9. Предозиране

Единични перорални дози до 400 мг LOSEC капсули не са предизвикали тежки симптоми. Степента на елиминиране е била непроменена (кинетика от първи ред) при увеличаване на дозите [4] и не се е изисквало специфично лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Омепразол, рацемична смес на два активни енантиомера [5], намалява стомашната киселинна секреция чрез високо прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на киселинната помпа в париеталната клетка. Той е бързо действащ и осигурява контрол чрез обратимо инхибиране на стомашната киселинна секреция при еднократен дневен прием.

#### *Място и механизъм на действие*

Омепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма във силно киселата среда на интрацелуларните каналчета в париеталната клетка, където той инхибира ензима  $H^+,K^+-ATP$ -аза — киселинната помпа. Този ефект върху последното стъпало от процеса на образуване на стомашната киселина зависи от дозата и осигурява високо ефективно инхибиране както на базалната киселинна секреция, така и на стимулираната киселинна секреция, независимо от стимула.

Всички наблюдавани фармакодинамични ефекти могат да се обяснят с ефекта на омепразола върху киселинната секреция.

#### *Ефект върху стомашната киселинна секреция*

Пероралният прием на LOSEC MUPS веднъж дневно осигурява бързо и ефективно инхибиране на дневната и нощната стомашна киселинна секреция, като максималният ефект се достига до 4 дни от лечението. След това с LOSEC MUPS 20 мг се поддържа средно намаление от най-малко 80% на 24-часовата интрагастрална киселинност при пациенти с дуоденална язва, като средното намаление на максималната киселинна продукция след стимулиране с пентагастрин е около 70% 24 часа след приема.

Пероралният прием на LOSEC MUPS 20 мг поддържа стомашното  $pH \geq 3$  в продължение на средно време от 17 часа от 24-часовия период при пациенти с дуоденална язва [6].

Като следствие от намалената киселинна секреция и интрагастралната киселинност омепразол намалява дозово-зависимо / нормализира киселинната





експозиция на хранопровода при пациенти с гастро-езофагеална рефлуксна болест [7,8,9].

Инхибирането на киселинната секреция е свързано с площта под кривата плазмена концентрация — време (AUC) на омепразола, а не с действителната плазмена концентрация в даден момент.

Не е наблюдавана тахифилаксия по време на лечение с омепразол [10].

#### *Ефект върху Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* е свързан с пептична болест, включваща дуоденална и стомашна язвена болест, при която около 95% и 70% от пациентите съответно са инфектирани с тази бактерия. *H. pylori* е основен фактор за развитието на гастрит. *H. pylori* и стомашната киселина са основни фактори за развитието на пептична язвена болест.

Установено е, че *H. pylori* има значение за развитието на стомашен карцином [11]. Омепразолът има бактерициден ефект върху *H. pylori in vitro*.

Ерадикацията на *H. pylori* с омепразол и антибактериални средства е свързана с бързо облекчаване на симптомите, висока степен на заздравяване на мукозните лезии и дълготрайна ремисия на пептичната язвена болест, като по този начин намалява усложненията като стомашно-чревно кървене, както и необходимостта от продължително антисекреторно лечение.

#### *Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция*

Има съобщения за известно увеличение на честотата на стомашни жлезисти кисти по време на продължително лечение. Тези промени са физиологично следствие от подчертаното инхибиране на киселинната секреция, те са доброкачествени и изглежда са обратими.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Резорбция и разпределение*

Омепразол и омепразол магнезий са лабилни в кисела среда и поради това се прилагат перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули в капсули или таблетки. За всички дози — 10 мг, 20 мг и 40 мг е доказана биоеквивалентност между LOSEC MUPS таблетки както въз основа на площта под кривата концентрация на омепразола — време, така и въз основа на максималната плазмена концентрация на омепразола (виж данните в част IV). Резорбцията на омепразола се извършва в тънките черва и обикновено завършва за 3-6 часа. Системната бионаличност на омепразола при единична перорална доза LOSEC е приблизително 35%. След многократно приложение веднъж дневно бионаличността се увеличава до около 60%. Обемът на разпределение при здрави лица е приблизително 0.3 л/кг [12] и подобна стойност е наблюдавана и при пациенти с бъбречна недостатъчност [13]. При лица в напреднала възраст [14] и при пациенти с чернодробна недостатъчност [1] обемът на разпределение



е леко намален. Едновременното поемане на храна няма влияние върху бионаличността. Свързването на омепразола с плазмените протеини е около 95%.

#### *Метаболизъм и екскреция*

Времето на полуелиминиране на омепразола от плазмата обикновено е по-кратко от един час и няма промени във времето на полуелиминиране по време на продължително лечение.

Омепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP), предимно в черния дроб [2]. Основната част от метаболизма му зависи от полиморфно изразения, специфичен изоензим CYP2C19 (S-мефенитоин хидроксилаза), отговорен за образуването на хидроксиомепразол, основния метаболит в плазмата. В съответствие с това като следствие от конкурентно инхибиране има потенциална възможност за метаболитни взаимодействия лекарство-лекарство между омепразол и други субстрати на CYP2C19. Резултатите от редица проучвания на взаимодействията с LOSEC спрямо други лекарства показват обаче, че омепразол 20 — 40 мг дневно не повлиява другите CYP изоензими, което се доказва чрез липсата на метаболитно взаимодействие със субстрати на CYP1A2 (кофеин, фенацетин, теофилин), CYP2C9 (S-варфарин, пироксикам, диклофенак и напроксен), CYP2D6 (метопролол, пропранолол), CYP2E1 (етанол) и CYP3A (циклоспорин, лидокаин, хинидин, естрадиол, еритромицин, будезонид) [2, 20, 21].

Не е открит метаболит, който има ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от пероралната доза се екскретира под формата на метаболити с урината, а остатъкът, идващ предимно от жлъчната секреция, се открива във фекалиите [15].

Системната бионаличност и елиминирането на омепразола са непроменени при пациенти с намалена бъбречна функция [13]. Площта под кривата концентрация-време се увеличава при болни с увредена чернодробна функция, но не е установена тенденция за кумулиране на омепразол при еднократен дневен прием.

#### *Деца*

Наличните данни при деца (на 1 година и по-големи) показват, че в препоръчаната дозировка (виж 4.2) фармакокинетиката е подобна на тази при възрастни.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Наблюдавани са хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди при плъхове, третирани с омепразол през целия им живот. Тези промени се дължат на продължителната хипергастринемия вследствие на инхибирането на киселинността. Подобни находки са наблюдавани след лечение с H<sub>2</sub>-рецепторни



антагонисти, инхибитори на протонната помпа и след частична фундектомия. Следователно, тези промени не се дължат на директен ефект на някое отделно лекарство.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

*Капсули:* Disodium hydrogen phosphate dihydrate, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, lactose anhydrous, magnesium stearate, mannitol, methacrylic acid co-polymer, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, sodium lauryl sulphate, iron oxide (E 172), titanium dioxide (E 171), gelatine.

*Таблетки:* microcrystalline cellulose, glyceryl monostearate, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate, methacrylic acid co-polymer, sugar spheres, paraffin, polyethylene glycol, polysorbate, sodium stearyl fumarate, talc, triethyl citrate, iron oxide (E 172), titanium dioxide (E 171).

### 6.2. Несъвместимости

Не са познати, когато се спазват инструкциите в "Метод на приложение" (4.2).

### 6.3. Срок на годност

*Таблетки:* 3 години при температури не надхвърлящи 25°C за таблетките, опаковани в шишета от полиетилен с висока плътност (HDPE) или блистерни опаковки от алуминиево фолио.

### 6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

*Таблетки:* Да се съхранява при температури под 25°C. След употреба плътно да се затвори запушалката.

### 6.5. Естество и съдържание на контейнера

Стабилността на LOSEC капсули 10 мг, 20 мг и 40 мг е проучвана в: HDPE шишета с плътно прилягаща полипропиленова капачка на винт, снабдена с капсула с изсушител.

Стъкло шише с плътно прилягаща запушалка и изсушител.

Блистер от алуминиево фолио.

Стабилността на LOSEC MUPS таблетки 10 мг, 20 мг и 40 мг е проучвана в: HDPE шишета с плътно прилягаща полипропиленова капачка на винт, снабдена с капсула с изсушител. Блистер от алуминиево фолио.

### 6.6. Указания за употреба / работа с препарата

На етикетите на опаковките трябва да бъде написано:



Затвори капачката след употреба.

7. Притежател на разрешението за регистрация  
AstraZeneca UK Ltd

8. Номер на разрешението за регистрация  
13670

9. Дата на първата редакция  
декември 1997

10. Дата на последната редакция  
м.юни 1998год.

