

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пробитор 40 mg прах за инфузионен разтвор
Probitor 40 mg powder for solution for infusion

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах за инфузионен разтвор съдържа омепразол натрий (*omeprazole sodium*), съответстващ на 40 mg омепразол (*omeprazole*).

След разтваряне (вж. точка 6.6) всеки 1 ml съдържа 0,4 mg омепразол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Прахът за инфузионен разтвор е бял до почти бял прах.

Пригответият разтвор е с рН около 9-10,5.

Осмоларитета на разтвора, приготвен със 100 ml 5 % глюкозен разтвор е около 0,297 Osmol/kg.
Осмоларитета на разтвора, приготвен със 100 ml 0,9 % разтвор на натриев хлорид е около 0,282 Osmol/kg

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пробитор за интравенозно приложение е показан като алтернатива на пероралното лечение при следните показания:

Възрастни пациенти

- Лечение на дуоденална язва
- Профилактика на рецидиви на дуоденална язва
- Лечение на язва на стомаха
- Профилактика на рецидиви на язва на стомаха
- В комбинация със съответните антибиотици – ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептична язвена болест
- Лечение на дуоденални или стомашни язви, свързани с НСПВС
- Профилактика на дуоденални или стомашни язви, свързани с НСПВС, при пациенти в риск
- Лечение на рефлукс езофагит
- Дългосрочно стабилизиране при пациенти с излекуван рефлукс езофагит
- Лечение на симптоматична гастро-езофагеална рефлуксна болест
- Лечение на синдрома на Zollinger-Ellison

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Алтернатива на пероралната терапия

Пробитор за интравенозно приложение 40 mg веднъж дневно се препоръчва при пациенти, при които пероралната употреба на лекарствени продукти е неподходяща. При пациентите със синдром на Zollinger-Ellison препоръчителната начална доза Пробитор за интравенозно приложение е 60 mg дневно. Може да бъде необходимо прилагането на по-високи дози и дозировката трябва да се коригира според индивидуалните нужди. При доза по-голяма от 60 mg дневно, дозата трябва да се раздели и прилага два пъти дневно.

Бъбречни нарушения

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Чернодробни нарушения

При пациенти с нарушена чернодробна функция може да бъде достатъчна дневна доза от 10-20 mg (вж. точка 5.2).

Старческа възраст (>65 години)

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Има ограничен опит в употребата на Пробитор за интравенозно приложение при деца.

Начин на приложение

Пробитор се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 20-30 минути. След разтваряне разтворът е безцветен, бистър, практически без видими частици.

За указания относно реконституирането на продукта преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към омепразол, субституирани бензимидазоли или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Омепразол, подобно на останалите инхибитори на протонната помпа (ИПП), не трябва да се прилага заедно с нелфинавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При наличие на алармиращи симптоми (напр. значително неумишлено отслабване на телло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена) и когато се подозира или има наличие на стомашна язва, трябва да се изключи възможността за злокачествено заболяване, тъй като лечението може да маскира симптомите и да забави поставянето на диагнозата.

Не се препоръчва едновременното приложение на атазанавир с инхибитори на протонната помпа (вж. точка 4.5). Ако се прецени, че комбинацията между атазанавир и инхибитори на протонната помпа е наложителна, препоръчва се стриктно клинично мониториране (напр. вирусно натоварване) заедно с повишаване дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир, като не трябва да се надвишава дозата от 20 mg омепразол.

Както всички понижавачи киселинността лекарствени продукти, омепразол може да намали резорбцията на витамин В₁₂ (цианокобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при продължително лечение на пациенти с намалени депа или с рискови фактори за понижена резорбция на витамин В₁₂.

Омепразол е CYP2C19 инхибитор. В началото или в края на лечение с омепразол трябва да се прецени възможността за взаимодействие с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C19. Взаимодействие е наблюдавано между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Не е установена клиничната значимост на това взаимодействие. Като предпазна мярка едновременната употреба на омепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до слабо повишаване на риска от стомашно-чревни инфекции, като *Salmonella*, *Campylobacter* (вж. точка 5.1).

Докладвана е тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа като омепразол в продължение на най-малко три месеца и в повечето случаи в продължение на година. Възможно е да настъпят сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, гърчове, замаяност и вентрикуларна аритмия, които обаче могат да започнат скрито и да бъдат пренебрегнати. При повечето пациенти хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и прекратяване на приложението на инхибитор на протонната помпа.

При пациенти, за които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа заедно с дигоксин или лекарствени продукти, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да обмислят измерване на нивата на магнезий преди започване на лечението с инхибитор на протонната помпа и периодично по време на лечението.

Инхибиторите на протонната помпа, особено когато са прилагани във високи дози и за продължителни периоди (>1 година) могат да увеличат умерено риска от фрактура на бедрената кост, китката и гръбначния стълб, главно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат общия риск от фрактури с 10-40%. Част от това увеличение може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с актуалните клинични ръководства и да приемат достатъчно витамин D и калций.

Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Пробитор. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Влияние върху лабораторни тестове

Повишените нива на Хромогранин А (CgA) могат да повлияят резултата от изследвания за невроендокринни тумори. За да се избегне подобно влияние, лечението с Пробитор трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Както при всички продължителни терапии, особено при период на лечение над 1 година, необходимо е редовно наблюдение на пациентите.

Този лекарствен продукт по същество не съдържа натрий. Общото количество натрий (Na⁺) в приготвения разтвор е по-малко от 1 mmol (23 mg) за доза от 40 mg.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на омепразол върху фармакокинетиката на други активни вещества

Активни вещества с рН-зависима резорбция

Намалена стомашна киселинност по време на лечението с омепразол може да доведе до повишаване или понижаване резорбцията на активни вещества, чиято резорбция зависи от стомашното рН.

Нелфинавир, атазанавир

Плазмените нива на нелфинавир и атазанавир се понижават при едновременно приложение с омепразол.

Едновременното приложение на омепразол и нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) намалява средната експозиция на нелфинавир с около 40% и средната експозиция на фармакологично активния метаболит М8 – с около 75-90%. Освен това, взаимодействието може да ангажира и инхибирането на CYP2C19.

Не се препоръчва едновременното приложение на омепразол и атазанавир (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) и атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до 75% понижение в експозицията на атазанавир. Повишаването на дозата атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до понижение от около 30% на експозицията на атазанавир в сравнение с атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg веднъж дневно.

Дигоксин

Едновременното приложение на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави индивиди повишава бионаличността на дигоксин с 10%. Съобщавани са редки случаи на токсичност на дигоксин. Въпреки това е необходимо повишено внимание при прилагането на високи дози омепразол при пациенти в старческа възраст. В такива случаи е необходимо по-интензивно терапевтичното лекарствено мониториране.

Клопидогрел

Резултатите от проучвания при здрави доброволци са показали фармакокинетично (PK)/фармакодинамично (PD) взаимодействие между клопидогрел (300 mg насищаща доза/75 mg дневна поддържаща доза) и омепразол (80 mg дневно през устата), което е довело до намалена експозиция спрямо активния метаболит на клопидогрел средно с 46% и до понижено максимално инхибиране на (АДФ индуцирана) агрегация на тромбоцитите средно с 16%. Както от обсервационни, така и от клинични проучвания не са съобщавани достатъчно данни за клиничното значение на PK/PD взаимодействията на омепразол по отношение на значими сърдечно-съдови събития. Като предпазна мярка, едновременното приложение на клопидогрел и омепразол трябва да се избягва (виж т.4.4).

Други активни вещества

Резорбцията на позаконазол, ерлотиниб, кетоконазол и итраконазол е значително понижена, вследствие на което може да се намали клиничната ефикасност. При позаконазол и ерлотиниб трябва да се избягва едновременно приложение.

Активни вещества, които се метаболизират от CYP2C19

Омепразол инхибира в умерена степен CYP2C19 - основният ензим, който го метаболизира. Поради това метаболизирането на приемани с него активни вещества, които също се метаболизират от CYP2C19, може да се потисне и системната експозиция на тези вещества да се увеличи. Примери за такива лекарствени продукти са R-варфарин и други антагонисти на витамин К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

Цилостазол

Омепразол, прилаган при здрави доброволци в кръстосано изпитване в доза 40 mg, повишава C_{max} и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, а на един от активните му метаболити – съответно с 29% и 69%.

Фенитоин

По време на първите две седмици след започване на лечение с омепразол се препоръчва контрол на плазмената концентрация на фенитоин и, ако се прави корекция на дозата на фенитоин, след края на лечението с омепразол плазмената концентрация на фенитоин трябва да се проследи отново и дозата му да се коригира.

Неизвестен механизъм

Саквинавир

Едновременното приложение на омепразол и саквинавир/ритонавир води до повишаване на плазмената концентрация на саквинавир с до приблизително 70%, като при инфектирани с HIV пациенти това е свързано с добра поносимост.

Такролимус

Има съобщения, че едновременният прием с омепразол повишава серумните нива на такролимус. Необходим е по-интензивно мониториране на нивата на такролимус, като трябва да се следи и бъбречната функция (креатининов клирънс), а при нужда дозата на такролимус трябва да се коригира.

Метотрексат

При едновременна употреба с инхибитори на протонната помпа, има съобщения, че нивата на метотрексат се увеличават при някои пациенти. При прием на високи дози метотрексат се препоръчва да се обмисли временно преустановяване на приема на омепразол.

Влияние на други активни вещества върху фармакокинетиката на омепразол

Инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Понеже омепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4, активни вещества, за които е известно, че инхибират CYP2C19 или CYP3A4 (като кларитромицин и вориконазол) могат да предизвикат повишаване на серумните нива на омепразол чрез потискане на метаболизирането му. Едновременният прием с вориконазол увеличава експозицията към омепразол повече от два пъти. Понеже високите дози омепразол се понасят добре, като цяло не се налага корекция на дозата му. Все пак при пациенти с тежко чернодробно увреждане, както и ако се налага продължително лечение, трябва да се има предвид корекция на дозата.

Индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Активните вещества, за които е известно, че са индуктори на CYP2C19 или CYP3A4 или и на двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион), могат да предизвикат понижаване на серумните нива на омепразол чрез ускоряване на метаболизирането му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Резултатите от три проспективни епидемиологични изпитвания (над 1 000 случая на експозиция) показват, че омепразол няма нежелани събития върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Омепразол може да се използва по време на бременност.

Кърмене

Омепразол се излъчва в кърмата, но при приложението му в терапевтични дози не се очаква да окаже влияние върху детето.

Фертилитет

Проучвания при животни с рацемични смеси на омепразол не показват ефект върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква Пробитор да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Могат да се развият нежелани реакции като замайване и нарушения на зрението (вж. точка 4.8). В такъв случай, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани събития (1-10% от пациентите) са главоболие, болка в корема, констипация, диария, флатуленция и гадене/повръщане.

Табличен вид на нежелани реакции

Изброените по-долу нежелани реакции са установени или има подозрения за развитието им в клиничните изпитвания на омепразол и в постмаркетинговия период. За нито една не е установено да е дозозависима. Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани според честотата и системно-органния клас (СОК). Категориите по честота се дефинират като: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), Много редки ($< 1/10\ 000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

СОК/честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки:	Левкопения, тромбоцитопения
Много редки:	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	
Редки:	Реакции на свръхчувствителност, напр. фебрилитет, ангиоедем и анафилактични реакции/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки:	Хипонатриемия
С неизвестна честота:	Хипомагнезиемия, тежка форма на хипомагнезиемия може да доведе до хипокалциемия, хипомагнезиемията може да бъде свързана също с хипокалиемия
Психични нарушения	
Нечести:	Инсомния
Редки:	Тревожност, объркване, депресия
Много редки:	Агресивност, халюцинации
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замайване, парестезия, сомнолентност
Редки:	Нарушения на вкуса

Нарушения на очите	
Редки:	Замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести:	Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки:	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Болки в корема, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
Редки:	Сухота в устата, стоматит, стомашно-чревна кандидоза
С неизвестна честота:	Микроскопичен колит
Хепато-билиарни нарушения	
Нечести:	Повишаване на чернодробните ензими
Редки:	Хепатит със или без иктер
Много редки:	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
Редки:	Алоpecia, фотосенсибилизация
Много редки:	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)
С неизвестна честота:	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4).
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести:	Фрактури на бедрената кост, китката или гръбначния стълб (вж точка 4.4.)
Редки:	Артралгия, миалгия
Много редки:	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки:	Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много редки:	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Неразположение, периферни отоци
Редки:	Повишено потене

Има изолирани съобщения за необратимо нарушаване на зрението при пациенти в критично състояние, на които е инжектиран омепразол, особено във високи дози, но не е установена причинно-следствена връзка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Наличната информация, касаеща ефектите от предозиране с омепразол при хора, е ограничена. В литературата са описани дози до 560 mg, като има и единични съобщения за еднократни перорални дози до 2 400 mg омепразол (120 пъти по-високи от препоръчителната клинична

доза). Има съобщения за гадене, повръщане, замайване, болки в корема, диария и главоболие. Също така, в отделни случаи са описани апатия, депресия и объркване.

Описаните симптоми са преходни и няма съобщения за сериозни последици. С повишаване на дозата скоростта на елиминация остава непроменена (кинетика от първи порядък). Ако се налага лечение, то трябва да е симптоматично.

В клинични изпитвания са прилагани интравенозни дози до 270 mg в един ден и до 650 mg за тридневен период, без да се развият дозозависими нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на разстройства, свързани с киселинността, Инхибитори на протонната помпа, АТС-код: A02B C01

Механизъм на действие

Омепразол – рацемична смес от два енантиомера, редуцира стомашната киселинна секреция по високо специфичен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталните клетки. Омепразол е бързодействащ и осигурява контрол чрез обратимо инхибиране на стомашната киселинна секреция при еднократен прием дневно.

Омепразол е слаба основа, като се концентрира и превръща в активна форма в силно киселинните условия в интрацелуларните каналикули на париеталните клетки, където инхибира ензима H^+ , K^+ -АТФ-аза – протонната помпа. Този ефект върху последния етап от образуването на стомашната киселина е дозозависим и осигурява високо ефикасно инхибиране както на базалната, така и на стимулираната киселинна секреция – без значение от това каква е стимулацията.

Фармакодинамични ефекти

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

Ефект върху стомашната киселинна секреция

При хора интравенозно приложението омепразол предизвиква дозозависимо инхибиране на стомашната киселинна секреция. За да може веднага да се получи сходно понижаване на стомашната киселинност, както след многократен прием на 20 mg перорално, се препоръчва първата интравенозна доза да е 40 mg. Както при интравенозно инжектиране, така и при интравенозна инфузия, това води до бързо понижаване на стомашната киселинност, като средното ѝ понижаване за 24-часов период е приблизително с 90%.

Инхибирането на киселинната секреция показва зависимост от площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на омепразол, а не от действителната плазмена концентрация в даден момент.

По време на лечение с омепразол не са наблюдавани случаи на тахифилаксия.

*Ефект върху *H. pylori**

H. pylori е свързан с развитието на пептична язва – както дуоденална, така и стомашна.

H. pylori е важен фактор за развитието на гастрит. *H. pylori* и стомашната киселина са основни фактори в развитието на пептична язва. *H. pylori* е основен фактор в развитието на атрофичен гастрит, който е свързан с повишен риск от развитие на рак на стомаха.

Ерадикацията на *H. pylori* с омепразол и антимикробни продукти е свързана с висока честота на епителизиране и дългосрочна ремисия на пептичната язва.

Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция

Съобщено е известно повишаване на честотата на развитие на стомашни glandularни кисти по време на дългосрочно лечение. Тези промени, които са физиологично последствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, са доброкачествени и изглеждат обратими.

Понижената стомашна киселинност, постигната по какъвто и да е начин – включително и чрез инхибитори на протонната помпа, води до повишаване на бактериалното число в стомаха на нормално откриващи се в стомашно-чревния тракт бактерии. Лечението с намаляващи киселинността лекарствени продукти може да доведе до леко повишаване на риска от развитие на стомашно-чревни инфекции, като напр. причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Повишен брой ентерохромафинни (ECL) клетки, вероятно свързан с повишени нива на гастрин, са били наблюдавани при някои пациенти (както деца, така и възрастни) по време на дългосрочно лечение с омепразол. Смята се, че тази находка няма клинична значимост.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Привидният обем на разпределение при здрави доброволци е приблизително 0,3 l/kg телесно тегло. 97% от плазмения омепразол е свързан с плазмени протеини.

Биотрансформация

Омепразол се метаболизира изцяло от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизирането му зависи от полиморфно-експресирания CYP2C19, отговорен за образуването на хидроксиомепразол, който е основният плазмен метаболит. Останалата част от метаболизирането му зависи от друга специфична изоформа, CYP3A4, отговорна за образуването на омепразол сулфон. Вследствие на високия афинитет на омепразол към CYP2C19 съществува възможност за конкурентно инхибиране и метаболитни лекарствени взаимодействия с други субстрати на CYP2C19. Поради ниския афинитет към CYP3A4 обаче, омепразол не показва потенциал за инхибиране на метаболизма на други субстрати на CYP3A4. Освен това, омепразол няма инхибиращ ефект върху основните ензими от системата на CYP.

Приблизително при 3% от хората от европейската популация и 15-20% от хората от азиатската популация липсва функционално активен ензим CYP2C19 и те са бавни метаболитатори. При такива индивиди метаболизирането на омепразол вероятно се катализира главно от CYP3A4. След многократен прием на омепразол 20 mg еднократно дневно средната AUC при бавни метаболитатори е приблизително 5 до 10 пъти по-голяма, отколкото при хората с функционално активен CYP2C19 (бързи метаболитатори). Средната плазмена концентрация също е по-висока –около 3 до 5 пъти. Тези данни нямат отношение към дозировката на омепразол.

Елиминиране

След еднократно приложение тоталният плазмен клирънс е около 30-40 l/h. Плазменият елиминационен полуживот на омепразол обикновено е по-кратък от един час както след еднократно приложение, така и след многократно приложение еднократно дневно. При еднократен дневен прием, между приемите омепразол се елиминира напълно от плазмата без тенденция за кумулиране. Почти 80% от приетата през устата доза омепразол се екскретира като метаболити в урината, а останалата част – в изпражненията, главно в резултат на екскреция в жлъчката.

Линейност/нелинейност

При многократен прием AUC на омепразол се увеличава. Повишаването е дозозависимо и води до нелинейна зависимост доза-AUC при многократен прием. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на понижаване на метаболизма при първото преминаване през черния дроб и системния клирънс, дължащи се вероятно на инхибирането на CYP2C19 от омепразол и/или метаболитите му (напр. от сулфона).

Не е установено който и да е от метаболитите да оказва влияние върху стомашната киселинна секреция.

Чернодробни нарушения

При пациенти с нарушена чернодробна функция метаболизмът на омепразол е нарушен, което води до повишаване на AUC. При еднократен дневен прием омепразол не показва тенденция към кумулиране.

Бъбречни нарушения

При пациенти с увредена бъбрена функция фармакокинетиката на омепразол, включително системната бионаличност и скоростта на елиминиране, остават непроменени.

Старческа възраст

При хора в старческа възраст (75-79 години) скоростта на метаболизиране на омепразол е леко понижена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При доживотни проучвания при плъхове или лица с частична фундектомия, които провеждат лечение с омепразол се наблюдават хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди. Тези промени са резултат от продължителната хипергастринемия в резултат на инхибирането на киселинната секреция. Сходни резултати са получени и след приложение на H₂-рецепторни антагонисти, инхибитори на протонната помпа и частична фундектомия. Следователно тези промени не са резултат от пряк ефект, оказван от което и да е отделно активно вещество.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Динатриев едетат

6.2 Несъвместимости

Пробитор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на упоменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Прах за инфузионен разтвор: 2 години.

Реконституиран разтвор: Химична и физична стабилност по време на употреба са демонстрирани за 12 часа, когато разтварянето става в NaCl 0,9% разтвор и за 6 часа в 5% глюкоза, при условие че разтварянето е осъществено при контролирани асептични условия и е съхраняван под 25°C.

Химична и физична стабилност по време на употреба също са демонстрирани за 24 часа при 2-8°C, както в NaCl 0,9% разтвор, така и в 5% глюкоза.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно.

В случай че не се приложи веднага, времето за съхранение по време на употреба и съхраняването преди приложението са отговорност на прилагачия и обичайно не трябва да надвишават 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако разтварянето не е осъществено в контролирани и асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах за инфузионен разтвор: да се съхранява при температура под 25°C. Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение на реконституирания лекарствен продукт, вж. точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml безцветен стъклен флакон Тип I с червена бромобутилова гумена запушалка и алуминиев обкат с полипропиленова капачка.

Опаковки с 1, 5, 10 или 20 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Цялото съдържимо на всеки флакон трябва да се разтвори в приблизително 5 ml разтворител, след това веднага да се разрежи до 100 ml. Трябва да се използват инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). Стабилността на омепразол се влияе от рН на инфузионния разтвор, поради което за разреждане не трябва да се използват други разтвори или други количества.

Подготовка

1. Със спринцовка изтеглете 5 ml инфузионен разтвор от 100-милилитровата бутилка или сак за инфузия.
2. Добавете това количество във флакона с лиофилизирания омепразол и го разтворете добре, като се уверите, че цялото количество омепразол е разтворено.
3. Изтеглете разтвора на омепразол обратно в спринцовката.
4. Прехвърлете разтвора в инфузионната бутилка или сак.
5. Повторете стъпки от 1 до 4, за да е сигурно, че цялото количество омепразол е прехвърлено от флакона в инфузионната бутилка или сак.

Алтернативен начин за приготвяне на инфузионния разтвор в гъвкав контейнер

1. Използвайте двуостра игла, с която пробийте инжекционната мембрана на инфузионния сак. Другият край на иглата вкарайте във флакона с лиофилизирания омепразол.
2. Разтворете омепразола, като изтласквате инфузионния разтвор във флакона и обратно в инфузионния сак.

3. Уверете се, че цялото количество омепразол е разтворено.

Инфузионният разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия с продължителност 20-30 минути. След разтваряне разтворът е безцветен, бистър, практически без видими частици. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните законови изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Словения

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.номер: 20100346

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Първо РУ: 02.06.2010
Подновяване на РУ: 27.02.2013

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2017