

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ХЕЛИЦИД 40 INF

40 mg прах за инфузионен разтвор

HELICID 40 INF

40 mg powder for solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230110
Разрешение №	62655-07-06-2023
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	62663 / 08-06-2023

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 40 mg омепразол (omeprazole) (като омепразол натрий 42,6 mg) (as omeprazole sodium 42.6 mg).

След реконституиране 1 ml от разтвора съдържа 0,4 mg омепразол (като омепразол натрий 0,426 mg),

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор (прах за инфузия).

Бял или почти бял, порест и еднороден лиофилизиран прах.

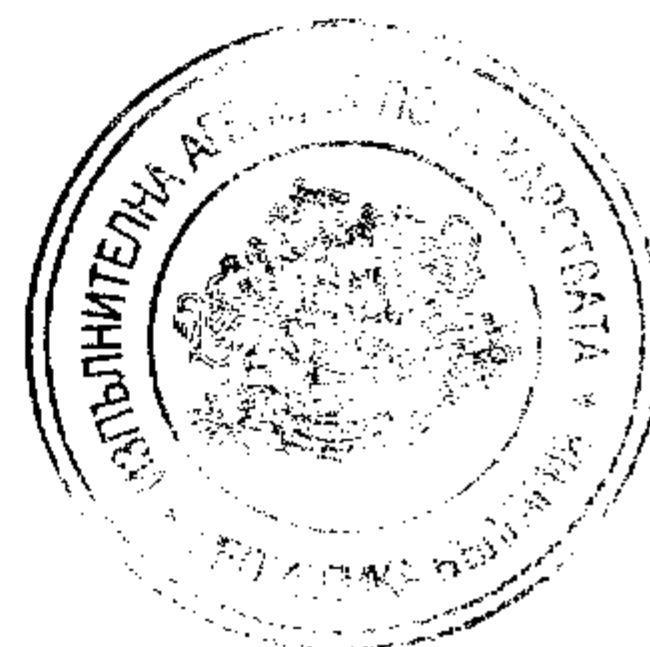
Стойността на pH в разтвор на глюкоза е приблизително в интервала 8,9-9,5, а в 0,9% натриев хлорид - 9,3-10,3.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хелицид 40 INF за интравенозно приложение е показан при възрастни като алтернатива на пероралната терапия за следните показания:

- Лечение на язви на дуоденума
- Профилактика на рецидив на язва на дуоденума
- Лечение на язви на стомаха
- Профилактика на рецидив на язва на стомаха
- В комбинация със съответните антибиотици - за ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептична язва
- Лечение на свързани с прием на НСПВС стомашни и дуоденални язви
- Профилактика на развитие на свързани с прием на НСПВС стомашни и дуоденални язви при рискови пациенти
- Лечение на рефлукс-езофагит
- Дългосрочно лечение на пациенти с излекуван рефлукс-езофагит
- Лечение на изявена гастро-езофагеална рефлуксна болест



- Лечение на синдром на Zollinger-Ellison

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Алтернатива на пероралното лечение

При пациенти, при които приложението на перорални лекарствени продукти е неподходящо, се препоръчва приложението на 40 mg Хелицид 40 INF еднократно дневно. Препоръчителната начална дневна доза при пациенти със синдром на Zollinger-Ellison е Хелицид 40 INF 60 mg дневно интравенозно. Може да се налага приложение на по-високи дози и дозата трябва да се индивидуализира. Ако дневната доза надвишава 60 mg тя трябва да се раздели и да се прилага два пъти дневно.

Специфични популации

Увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Увредена чернодробна функция

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

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрични пациенти

Опитът с интравенозно приложение на Хелицид 40 INF при деца е ограничен.

Начин на приложение

Хелицид 40 INF трябва да се прилага като интравенозна инфузия с продължителност около 20-30 минути.

За указания за разтваряне на продукта преди приложението му, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В присъствието на алармиращи симптоми (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и когато се подозира или е доказана стомашна язва, трябва да се изключи злокачествено новообразувание, понеже лечението може да облекчи симптомите му и да забави поставянето на диагноза.

Не се препоръчва едновременното приложение на атазанавир с инхибитори на протонната помпа (вж. точка 4.5). Ако се прецени, че не може да се избегне едновременното приложение на атазанавир с инхибитор на протонната помпа, при комбинации с повишаване на дозата на



атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир се препоръчва стриктен клиничен контрол (напр. на вирусния товар); дозата на омепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Омепразол, както всички лекарствени продукти, подтискащи киселинната секреция, може да предизвика намаляване на резорбцията на витамин В₁₂ (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени резерви или с наличие на рискови фактори за намалена резорбция на витамин В₁₂, които са на дългосрочно лечение.

Омепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване и прекратяване на лечението с омепразол трябва да се има предвид опасността от взаимодействия с лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това взаимодействие не е ясна. Като предпазна мярка едновременният прием на омепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване на риска от инфекции на гастроинтестиналния тракт, например такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*, а при хоспитализирани пациенти – и от инфекции, които е възможно да бъдат причинени от *Clostridium difficile* (вж. точка 5.1).

Хипомагнезиемия

Съобщава се за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като омепразол в продължение на поне три месеца, както и в повечето случаи, лекувани в продължение на една година. Могат да се появят сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, но те могат да започнат скрито и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се подобрява след заместване на магнезия и спиране на ИПП. При пациенти, за които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат ИПП с дигоксин или лекарствени продукти, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), здравните специалисти трябва да обмислят измерване на нивата на магнезий преди започване на лечение с ИПП, както и периодично по време на лечението.

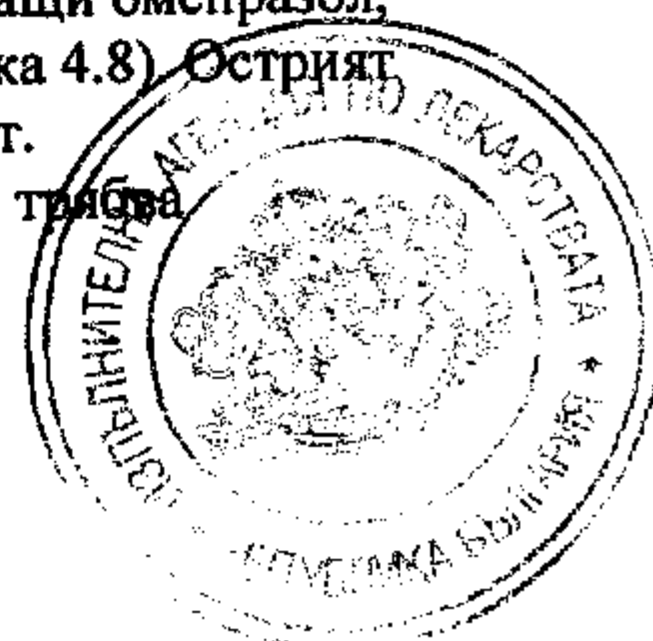
Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), която може да бъде животозастрашаваща или летална, са съобщавани много рядко и рядко при лечението с омепразол.

Риск от счупване на бедро, китка и гръбначен стълб

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за по-дълги периоди от време (>1 година), могат умерено да повишат риска от фрактури на бедрото, китката и гръбначния стълб, предимно при възрастни хора или при наличие на други установени рискови фактори. Проучванията чрез наблюдение показват, 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. Пациентите с риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с настоящите клинични насоки и трябва да имат адекватен прием на витамин D и калций.

Бъбречно увреждане

Наблюдаван е остър тубулоинтерстициален нефрит (TIN) при пациенти, приемащи омепразол, който може да възникне по всяко време в хода на терапия с омепразол (вж. точка 4.8). Острият тубулоинтерстициален нефрит може да прогресира до бъбречна недостатъчност. Приемът на омепразол трябва да се преустанови в случай на съмнение за TIN и трябва своевременно да се започне подходящо лечение.



Подостър кожен лупус еритематозус (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа се свързват с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в изложените на слънце участъци от кожата, и ако те са придружени от арталгия, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ, а медицинският специалист трябва да обмисли спиране на Хелицид 40 INF. SCLE след предишно лечение с инхибитор на протонната помпа може да увеличи риска от SCLE с други инхибитори на протонната помпа.

Влияние върху лабораторните изследвания

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да попречи на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това влияние, лечението с омепразол трябва да бъде спряно най-малко 5 дни преди измерванията на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се върнали в референтните стойности след първоначалното измерване, изследванията трябва да се повторят 14 дни след прекратяване на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Както при всяко дългосрочно лечение, особено ако то продължава над 1 година, пациентите трябва да са под редовен контрол.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в един флакон, т. е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на омепразол върху фармакокинетиката на други активни вещества

Активни вещества с рН-зависима резорбция

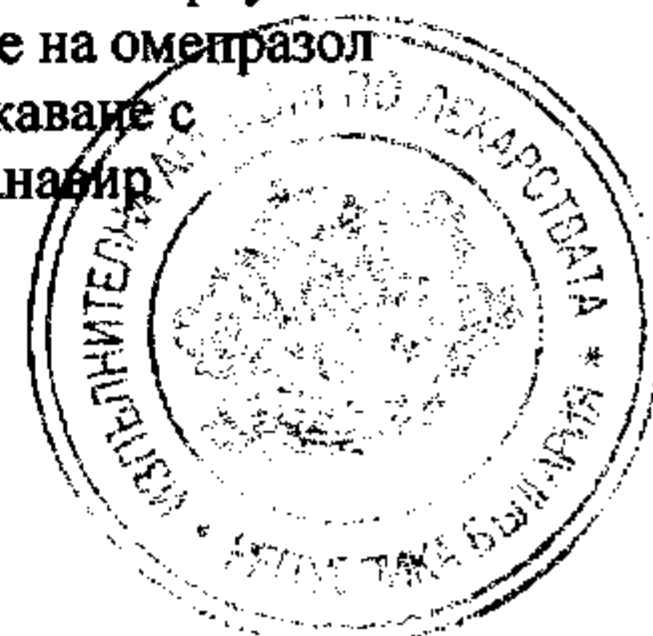
Понижената стомашна киселинност по време на лечението с омепразол може да повиши или понижи резорбцията на активни вещества с рН-зависима стомашна резорбция.

Нелфинавир, атазанавир

При едновременно приложение с омепразол плазмените нива на нелфинавир и атазанавир се понижават.

Едновременното приложение на омепразол с нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение с омепразол (40 mg еднократно дневно) намалява експозицията на нелфинавир с приблизително 40%, а средната експозиция на фармакологично активния му метаболит М8 – с приблизително 75-90%. Взаимодействието може да включва и инхибиране на CYP2C19.

Едновременното приложение на омепразол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4). При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (40 mg еднократно дневно) и атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg води до понижаване със 75% на експозицията на атазанавир. Повишаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (20 mg еднократно дневно) и атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg води до понижаване с приблизително 30% на експозицията на атазанавир в сравнение с приема на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднократно дневно.



Дигоксин

При здрави доброволци едновременният прием на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин води до увеличаване на бионаличността на дигоксин с 10%. Има редки съобщения за дигоксинова токсичност. Все пак, когато омепразол се дава във високи дози на пациенти в старческа възраст, трябва да се подхожда с повишено внимание. В тези случаи терапевтичният лекарствен мониторинг на дигоксин трябва да е по-интензивен.

Клопидогрел

Резултатите от проучвания при здрави доброволци показват фармакокинетично (ФК) /фармакодинамично (ФД) взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg дневна поддържаща доза) и омепразол (80 mg перорално дневно), което води до намалена експозиция на активния метаболит на клопидогрел със средно 46% и намалено максимално инхибиране на тромбоцитната агрегация (предизвикана от АДФ) със средно 16%.

Противоречиви данни за клиничните последици от ФК/ФД взаимодействие на омепразол по отношение на големи нежелани сърдечно-съдови събития са докладвани както от проучвания по наблюдение, така и от клинични проучвания. Като предпазна мярка, едновременната употреба на омепразол и клопидогрел не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Други активни вещества

Резорбцията на позаконазол, ерлотиниб, кетоназол и итраконазол намалява значително и по този начин може да се наруши клиничната им ефикасност. При позаконазол и ерлотиниб трябва да се избягва едновременното 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 подтисне 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, приеман от здрави доброволци в кръстосано изпитване в доза 40 mg, повишава C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация (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 фенитоина, 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.



Необходимо е по-интензивно наблюдение 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

Когато се прилага заедно с инхибитори на протонната помпа, се съобщава за повишаване на нивата на метотрексат при някои пациенти. При приложение на високи дози метотрексат може да се наложи временно спиране 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 подтискане 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 проучвания (над 1000 случая на експозиция) показват, че омепразол няма нежелани ефекти върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Омепразол може да се използва по време на бременност.

Кърмене

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

Фертилитет

Проучванията при животни с рацемична смес омепразол не показват ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква Хелицид 40 INF да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Могат да се развият нежелани лекарствени реакции като замаяване и нарушения на зрението (вж. точка 4.8). Ако такива се развият, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Обобщение на профила на безопасност

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

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са съобщавани във връзка с лечението с омепразол (вж. т. 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са установени или развитието им е заподозряно 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 системо-органния клас (СОК). Категориите по честота се дефинират като: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ 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; тежката хипомагнезиемия може да доведе до хипокалциемия. Хипомагнезиемията може също така да бъде свързана и с хипокалиемия.
Психични нарушения	
Нечести:	Инсомния
Редки:	Тревожност, объркване, депресия
Много редки:	Агресивност, халюцинации
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замайване, парестезии, сомнолентност
Редки:	Нарушения на вкуса
Нарушения на очите	
Редки:	Замъглено зрение
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 фундалната жлеза (доброкачествени)
Редки:	Сухота в устата, стоматит, стомашно-чревна кандидоза



С неизвестна честота:	Микроскопичен колит
Хепато-билиарни нарушения	
Нечести:	Повишаване на чернодробните ензими
Редки:	Хепатит с 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, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Много редки:	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN)
С неизвестна честота:	Подостър кожен лупус еритематозус (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести:	Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб
Редки:	Артралгии, миалгии
Много редки:	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки:	Тубулоинтерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много редки:	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести:	Неразположение, периферни отоци
Редки:	Повишено потене

Съобщава се за необратимо зрително увреждане при изолирани случаи на критично болни пациенти, които са получили интравенозна инжекция с 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Налице е ограничена информация за ефектите на предозирането на омепразол при хора. В литературата са описани дози до 560 mg, като има и единични съобщения за еднократни перорални дози до 2400 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, свързани с предозиране на омепразол, са преходни и няма съобщения за сериозни последствия. С повишаване на дозата скоростта на елиминация остава непроменена (кинетика от първи порядък). Ако се налага лечение, то трябва да е симптоматично.

Интравенозни дози до 270 mg за един ден и до 650 mg за тридневен период са прилагани в клинични изпитвания без каквито и да е свързани с дозата нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за киселинно-обусловени заболявания, инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02BC01

Механизъм на действие

Омепразол – рацемична смес от два енантиомера, редуцира стомашната киселинна секреция по високо специфичен механизъм. 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

Интравенозният прием на омепразол предизвиква дозозависимо инхибиране на секрецията на стомашна киселина при хора. За да се постигне незабавно подобно намаляване на стомашната киселинност, както след многократно дозиране с 20 mg перорално, се препоръчва начална интравенозна доза от 40 mg. Това води до незабавно намаляване на вътрестомашната киселинност и средно понижение за 24 часа от приблизително 90% както приложението чрез интравенозно инжектиране, така и за интравенозното приложение на инфузионен разтвор.

Инхибирането на киселинната секреция показва зависимост от площта под кривата на плазмена концентрация-време (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 препарати е свързана с висока честота на излекуване и дългосрочна ремисия на пептичната язва.

Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция

Има съобщение за леко 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 например такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*, а при хоспитализирани пациенти – и от инфекции, които е възможно да бъдат причинени от *Clostridium difficile*.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, серумният гастрин се повишава в отговор на намалената киселинна секреция. Също така CgA се повишава поради намалената стомашна киселинност. Повишеното ниво на CgA може да повлияе върху изследванията за невроендокринни тумори. Наличните публикувани данни предполагат, че приемът на инхибитори на протонната помпа трябва да бъде прекратен между 5 дни и 2 седмици преди измерванията на CgA. Това позволява нивата на CgA, които може да са фалшиво повишени след лечение с ИПП, да се върнат в референтните стойности.

Увеличен брой ентерохромафиноподобни стомашни клетки (ECL клетки), вероятно свързан с повишените серумни нива на гастрин, е наблюдаван при някои пациенти (както деца, така и възрастни) по време на продължително лечение с омепразол. Счита се, че тези резултати нямат клинично значение.

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. Като следствие от 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. В допълнение, омепразол не инхибира 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 обаче нямат отношение към дозировката на омепразол.

Елиминиране

Общият плазмен клирънс е около 30-40 l/h след единична доза. Плазменият елиминационен полуживот на омепразол обикновено е по-кратък от един час както след еднократно, така и след продължително приложение веднъж дневно. Омепразол се елиминира напълно от плазмата между дозите без тенденция за натрупване по време на приложение веднъж дневно. Почти 80% от дозата омепразол се екскретира като метаболити в урината, а останалата част във фекалиите, основно с произход от жлъчна секреция.

Линейност/нелинейност

AUC на омепразол се повишава при многократно приложение. Това увеличение зависи от дозата и води до нелинейна връзка между дозата и AUC след многократно приложение. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на намаляване на метаболизма при първо преминаване и системния клирънс, вероятно причинени от инхибиране на ензима CYP2C19 от омепразол и/или от неговите метаболити (напр. сулфон).

Не е установен метаболит, който да има някакъв ефект върху секрецията на стомашна киселина.

Специфични популации

Увредена чернодробна функция

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

Увредена бъбречна функция

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

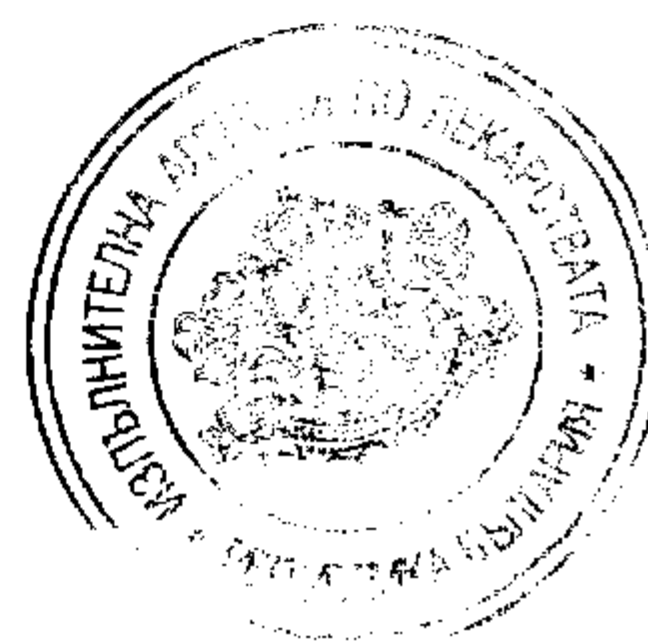
Пациенти в старческа възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на прием на омепразол през целия живот на плъхове са наблюдавани хиперплазия на ентохромафиноподобните стомашни клетки и развитие на карциноидни тумори. 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 директен ефект, оказван от което и да е отделно активно вещество.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени опаковки: 2 години

Реконституиран разтвор:

Доказано е, че след реконституиране с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за целите на приложението разтворът е химически и физически стабилен в продължение на 12 часа при 25°C, а след реконституиране с инфузионен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) – в продължение на 6 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след разтварянето. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да го предпазите от светлина.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

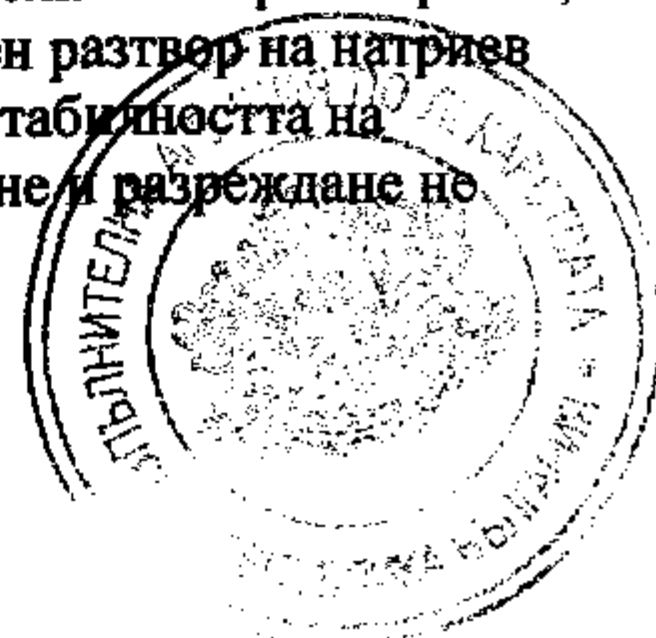
Хелицид 40 INF 40 mg прах за инфузионен разтвор се доставя в безцветни флакони Ph. Eur. тип I от боросиликатно стъкло. Флаконът е затворен с хлорбутилова гумена запушалка и е запечатан с алуминиева обкатка и отчупващо се капаче.

Опаковки: Флакони 1x40 mg, 5x40 mg, 10x40 mg и 50x40 mg.

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 реконституира 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 pH на инфузионния разтвор, поради което за разтваряне и разреждане не



трябва да се използват други разтвори или други количества.

Подготовка

1. Със спринцовка изтеглете 5 ml инфузионен разтвор от 100 ml 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 инфузионния сак или бутилка.
5. Повторете стъпки 1-4, за да е сигурно, че цялото количество омепразол е прехвърлено от флакона в инфузионния сак или бутилка.

Алтернативен начин за приготвяне на инфузионния разтвор в гъвкав контейнер

1. Използвайте двуостра трансферна 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.

Не използвайте, ако в приготвения разтвор се наблюдават частици.

Инфузионният разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия с продължителност 20-30 минути.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24.03.2023 г.

