

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20020259

Към Рег. №

Разрешение № 9050 / 15.03.2010

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пробитор 20 mg стомашно устойчиви капсули, твърди
 Probitor 20 mg gastro-resistant capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Probitor съдържа 20 mg omeprazole (омепразол).

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда - непрозрачна бяла капсула с надпис OM 20.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- дуоденална язва
- стомашна язва
- рефлукс-езофагит
- поддържащо лечение на рефлукс-езофагит за профилактика на рецидив
- синдром на Zollinger-Ellison
- лечение на стомашни и дуоденални язви, свързани с употребата на НСПВС за профилактика на рецидив
- симптоматично лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест
- в комбинация с подходящи антибактериални лекарствени продукти за ерадикация на *H. pylori* при пациенти с *H. pylori* асоциирана пептична язва (виж 4.2.)

4.2 Дозировка и начин на приложениеДуоденална язва:

Обичайната дозировка е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 2-4 седмици.

Стомашна язва:

Обичайната дозировка е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 4-(6)-8 седмици.

Рефлукс езофагит:

Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 4-8 седмици.

Забележка:

В отделни случаи на дуоденална язва, стомашна язва и рефлукс-езофагит дозировката на omeprazole може да бъде повишена до 40 mg omeprazole веднъж дневно.



Монотерапия с omeprazole при дуоденални и стомашни язви трябва да се използва само при пациенти, при които не е показана ерадикация на *H. pylori*.

Деца на възраст над 2 години с тежък рефлукс-езофагит:

Клиничният опит при деца е ограничен. Omeprazole трябва да бъде използван само при деца с тежък рефлукс-езофагит, резистентен на други терапевтични средства.

Лечението трябва да се назначи от педиатър в болнично отделение.

За оптимален терапевтичен резултат могат да бъдат проведени продължително измерване на рН и генотипизиране (относно CYP 2C19), ако е уместно.

Препоръчителни са следните дозировки:

При тегло от 10 до 20 kg: 10 mg/ден.

При тегло над 20 kg: 20 mg/ ден (приблизително 1 mg/kg/ден).

Продължителността на лечението е обикновено 4 до 8 седмици и не трябва да надвишава 12 седмици, поради липсата на данни от продължителна употреба при тази възрастова група.

Поддържащо лечение на рефлукс-езофагит за профилактика на рецидив:

Обичайната доза е 10-20 mg, в зависимост от клиничния резултат.

Zollinger-Ellison синдром:

Дозировката трябва да бъде определена индивидуално и пациентът да бъде под наблюдение от специалист докато има клинични индикации. Препоръчителната начална доза е 60 mg веднъж дневно. При назначена дозировка от 80 mg дневно, тя трябва да бъде разделена в два приема. При пациентите със синдром на Zollinger-Ellison няма ограничения в продължителността на лечението.

Лечение на стомашни и дуоденални язви, свързани с употреба на НСПВС:

Обичайната дозировка е 20 mg дневно. Продължителността на лечението е от 4 до 8 седмици.

Поддържащо лечение на стомашни и дуоденални язви, свързани с употреба на НСПВС, за профилактика на рецидив

Обичайната доза е 20 mg дневно.

Симптоматично лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест:

Обичайната дозировка е 10-20 mg дневно, в зависимост от клиничния отговор. Продължителността на лечението е 2-4 седмици.

Ако пациентът не чувства подобрене в симптоматиката след 2 седмици лечение, трябва да бъдат направени допълнителни изследвания.

Ерадикация на *Helicobacter pylori*:

Пациенти с гастро-дуоденални язви, в резултат на инфекция с *H. pylori*, трябва да бъдат третирани с подходяща комбинация от антибиотици в съответни дозови режими. Изборът на терапия трябва да се основава на поносимостта на пациента и терапевтичните препоръки. Използват се следните комбинации:

- omeprazole 20 mg, amoxicillin 1000 mg, clarithromycin 500 mg, всички по 2 пъти дневно
- omeprazole 20 mg, clarithromycin 250 mg, metronidazole 400-500 mg, всички по 2 пъти дневно

Продължителността на лечението за ерадикация е 1 седмица. За да се избегне развитие на резистентност, лечението не трябва да се съкращава. При пациенти с активна язва може да се удължи лечението като монотерапия с omeprazole според дозировките и продължителността, дадени по-горе.

Комбинираната терапия, включваща metronidazole не трябва да бъде първият избор поради карциногенния потенциал. Прилагането на metronidazole трябва да бъде ограничено до периоди, по-кратки от 10 дни.



Пациенти в старческа възраст:

Не е необходима корекция на дозировката при тази група пациенти.

Нарушена бъбречна функция:

Не е необходима корекция на дозировката.

Нарушена чернодробна функция:

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 20 mg, поради вероятност от повишаване на бионаличността и удължаване на времето на полуживот при тези пациенти.

Стомашно-устойчивите капсули трябва да бъдат поглъщани цели с достатъчно количество течност (напр. чаша вода) преди хранене (напр. преди закуска или вечеря) или на празен стомах.

4.3 Противопоказания

Probitor е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към omeprazole или някое от помощните вещества в състава на продукта.

Комбинираната терапия с clarithromycin не трябва да се прилага при пациенти с чернодробни нарушения.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с пептична язва трябва да бъдат направени изследвания за *Helicobacter pylori*, ако е възможно. При пациенти, които са с положителен резултат за *H. pylori*, антимикробното лечение трябва да започне възможно най-рано.

Ако има съмнения за стомашна язва, възможността за злокачественост трябва да бъде изключена преди да се започне лечението с omeprazole, тъй като то може да облекчи симптомите и да затрудни диагнозата.

Диагнозата рефлукс-езофагит трябва да бъде потвърдена ендоскопски.

Намалената стомашна киселинност, дължаща се на различни причини, включително на инхибитори на протонната помпа, увеличава растежа на нормално присъстващите бактерии в стомашно-чревния тракт. Лечението с продукти, потискащи киселинната секреция води до леко повишаване на риска от гастроинтестинални инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter*.

Omeprazole, особено във високи дози, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст или с чернодробни и бъбречни нарушения.

При пациенти с тежко нарушена чернодробна функция, трябва периодично да се проверяват чернодробните показатели по време на лечението с omeprazole.

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, синдром на глюкозо-галактозна малабсорбция или ензимна глюкозо-изомалтозна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Преди лечение на язви, свързани с НСПВС, трябва сериозно да се обмисли прекратяване на приема на НСПВС.

Поддържащата терапия на язви, свързани с употребата на НСПВС, трябва да бъде ограничена до пациенти, изложени на риск.



При продължителна употреба, особено надвишаваща 1 година, трябва да се прави редовен преглед на лечението и периодична внимателна оценка на съотношението полза/риск.

При комбинирана терапия, включваща и omeprazole (лечение на язви, свързани с прием на НСПВС или бактериална ерадикация) се изисква повишено внимание, тъй като могат да възникнат лекарствени взаимодействия.

При комбинирана терапия е необходимо повишено внимание при пациенти с бъбречна или чернодробна дисфункция (виж 4.2. Дозировка).

Omeprazole не трябва да бъде използван при бебета и деца под 2 години.

При тежко болни пациенти трябва да се проследяват зрителната и слуховата функции, тъй като са съобщавани отделни случаи на слепота и глухота при употреба на инжекционната форма на omeprazole.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като omeprazole се метаболизира в черния дроб чрез цитохром P450 изоформите (главно CYP2C19, S- мефенитоинхидролаза) и инхибира ензимите от CYP2C субфамилията (CYP 2C19 и CYP 2C9) може да забави елиминирането на други лекарства, метаболизирани от тези ензими. Наблюдавано е при диазепам (също и при други бензодиазепини като триазолам или флуразепам), фенитоин и варфарин. Препоръчва се периодично мониториране на пациентите, приемащи варфарин или фенитоин и намаляване на дозите на последните, ако е необходимо.

Други лекарства, които могат да бъдат повлияни са хексобарбитал, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, карбамазепин, клозапин и др.

Omeprazole може да инхибира чернодробния метаболизъм на дисулфирам. Съобщавани са случаи на мускулна ригидност, които вероятно са свързани с това взаимодействие

Има противоречиви данни за взаимодействието на omeprazole с cyclosporine. При пациенти на съпътстваща терапия с omeprazole трябва бъдат мониторираны плазмените нива на cyclosporine, поради възможност за повишаването им.

Плазмените нива на omeprazole и clarithromycin се повишават при едновременно приложение.

Подобно на други инхибитори на стомашната секреция е възможно да се намали резорбцията на кетоназол или итраконазол по време на лечението с omeprazole поради понижаване на стомашната киселинност.

Третирането на здрави доброволци едновременно с omeprazole и дигоксин води до 10% повишаване на бионаличността на дигоксин вследствие на повишеното стомашно рН.

Omeprazole може да намали пероралната резорбция на витамин B12. Това трябва да се има предвид при пациенти с ниски изходни стойности на vit. B12, на които предстои продължително лечение с omeprazole.

Няма данни за взаимодействие на omeprazole с кофеин, пропранолол, теобромин, метопролол, лидокаин, хинидин, фенацетин, естрадиол, амоксицилин, бондронат, диклофенак, метронидазол, напроксен, пироксикам или антиациди. Резорбцията на omeprazole не се повлиява от алкохол.



Поради възможни клинично значими взаимодействия не трябва да се прилага жълт кантарион едновременно с omeprazole.

Следващата таблица представя най-важните взаимодействия на omeprazole:

Лекарство	Механизъм	Проявен ефект
Diazepam (и други бензодиазепини) R-Warfarin Phenytoin	Взаимодействие на ниво цитохром P450 CYP 2C метаболизиращ ензим	Забавено елиминиране и повишени плазмени нива
Ketoconazole Itraconazole (и други лекарства, чиято резорбция зависи от pH на стомаха)	Повишаване на pH стойността на стомаха	Намалена резорбция
Digoxin	Повишаване на pH стойността на стомаха	10% повишаване на бионаличността
Clarithromycin Roxithromycin Erythromycin (и други макролиди)	Промяна в стомашното pH и метаболизма в черния дроб	Повишени плазмени концентрации, повишена бионаличност и удължен полуживот на omeprazole
Alcohol, amoxicillin, budesonide, quinidine, coffein, diclofenac, estradiol, lidocaine, metoprolol, metronidazol, naproxen, phenacetin, piroxicame, propranolol, s-warfarin, theophylline		Без промени във фармакокинетиката.

4.6 Бременност и кърмене

Ограничените епидемиологични проучвания не показват нежелани реакции върху бременността или повишаване на общия брой малформации. Като цяло няма данни за специфични аномалии.

Omeprazole и неговите метаболити се екскретират в млякото при глъхове. При хора няма достатъчно данни за влиянието върху кърмачетата. Концентрациите на omeprazole в майчиното мляко достигат 6% от максималните плазмени концентрации на майката.

Употребата на omeprazole по време на бременност и кърмене изисква внимателна оценка на съотношението полза/риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма изследвания на влиянието на omeprazole върху способността за шофиране. Като цяло освен нежеланите реакции, повлияващи ЦНС или зрението, не се очакват ефекти върху способността за шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Стомашно-чревни нарушения

Чести (10%-1%): диария, запек, флатуленция (вероятно с коремна болка), гадене и повръщане. В голяма част от случаите симптомите се подобряват в хода на лечението.

Редки (0,1%-0,01%): кафяво-черно оцветяване на езика при едновременно приложение на clarithromycin и развитие на доброкачествени кисти на жлезите; и двете да обострят след прекретеняване на лечението.

Много редки (<0,01%): сухота в устата, стоматит, кандидиаза или панкреатит



Хепатобилиарни нарушения

Нечести (1%-0,1%): промени в стойностите на чернодробните ензими (които отзвучават с прекратяване на терапията).

Много редки (<0,01%): хепатит с или без жълтеница, чернодробна недостатъчност и енцефалопатия при пациенти с предшестващо тежко чернодробно заболяване.

Нарушения на кръвотворната система

Много редки (<0,01%): промени в кръвната картина, обратими тромбоцитопения, левкопения или панцитопения и агранулоцитоза.

Редки (0,1%-0,01%): хипохромна микроцитна анемия при деца.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести (1%-0,1%): пруритус, кожни обриви, алопеция, erythema multiforme или фоточувствителност и повишено изпотяване.

Много редки (<0,01%): Stevens-Johnson синдром или токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система

Редки (0,1%-0,01%): мускулна слабост, миалгия и ставна болка.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки (<0,01%): нефрит (интерстициален нефрит)

Нарушения на нервната система

Чести (10%-1%): сънливост, нарушения на съня (безсъние), вертиго и главоболие. Тези оплаквания обикновено отшумяват в хода на лечението.

Редки (0,1%-0,01%): парестезия и лека обърканост. Нарушения на паметта и халюцинации се наблюдават предимно при тежко болни или при пациенти в старческа възраст.

Много редки (<0,01%): тревожност и депресивни реакции, главно при тежко болни или при пациенти в старческа възраст.

Нарушения в сензорните органи

Нечести (1%-0,1%): зрителни нарушения (замъглено виждане, загуба на зрителната острота или намаляване на зрителното поле) и слухови нарушения (тинитус) или нарушения на вкуса. Тези състояния обикновено отзвучават при прекратяване на лечението.

Реакции на свръхчувствителност

Много редки (<0,01%): уртикария, повишена телесна температура, ангиоедем, бронхоспазъм или анафилактичен шок, алергичен васкулит и треска.

Други нежелани реакции

Нечести (1%-0,1%): периферен оток (отзвучава при прекратяване на терапията)

Много редки (<0,01%): хипонатриемия, гинекомастия

4.9 Предозиране

Няма налични данни за ефекти при предозиране на otergazole при хора. Единични дози до 160 mg дневно и обща доза до 400 mg дневно, приети перорално, както и единични дози до 80 mg и обща дневна доза до 200 mg или 520 mg в продължение на 3 дни, приложени интравенозно, се понасят добре, без проява на нежелани реакции.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен инхибитор на протонната помпа, заместен бензимидазол, АТС код: А02ВС01

Omeprazole е инхибитор на стомашната протонна помпа, т.е. той инхибира директно и дозозависимо ензима H^+ , K^+ -аденозинтрифосфатаза, който е отговорен за секрецията на стомашна киселина от париеталните клетки в стомаха. Благодарение на това селективно вътреклетъчно действие, което е независимо от други мембранно свързани рецептори (като хистаминовите H_2 , мускариновите M_1 или гастринергичните рецептори), omeprazole е отделен в самостоятелна група инхибитори, които блокират крайната фаза в секрецията на киселина.

В резултат на този механизъм на действие, omeprazole води до инхибиране както на базалната, така и на стимулираната секреция на киселина, независимо от типа на стимулиране. По този начин omeprazole повишава рН-стойността и намалява количеството на секретирана стомашна киселина. Като слаба база, omeprazole кумулира в киселата среда на париеталните клетки и се активира само след протониране и преобразуване.

В кисела среда при рН < 4, протонирания omeprazole се превръща в omeprazole sulphenamide, който е активното вещество. В сравнение с omeprazole базата, omeprazole sulphenamide остава в клетката по-продължително време (виж т. 5.2. Фармакокинетични свойства). Достатъчно ниска рН-стойност се намира само в стомашните париетални клетки, това обяснява високата специфичност на omeprazole. Всъщност omeprazole sulphonamide е този, който се свързва с ензима и инхибира неговата активност.

Когато ензимната система е инхибирана, рН-стойността нараства и вследствие по-малко omeprazole се натрупва или се преобразува в стомашните париетални клетки. Следователно, кумулирането на omeprazole се регулира на принципа на обратната връзка.

При продължително лечение, в резултат на киселинната инхибиция, omeprazole причинява умерено повишаване на секрецията на гастрин. Леко до умерено повишаване на ентерохромафин-подобните клетки се наблюдава при продължителна употреба. Карциноиди, открити при експерименталните проучвания при животни, досега не са открити при хора.

Повечето данни от контролирани рандомизирани клинични проучвания показват, че при прилагане на omeprazole 20 mg два пъти дневно в комбинация с два антибиотика в продължение на 1 седмица се достига > 80% ерадикация на *H.pylori* при пациенти с гастро-дуоденални язви. Както се очаква, при пациенти с първично резистентни към метронидазол *H.pylori* изолати се наблюдава значително по-ниска степен на ерадикация. Ето защо трябва да се вземе предвид местната информация за разпространение на резистентността и националните препоръки при избор на подходящ терапевтичен режим. Освен това, при пациенти с упорити инфекции трябва да се има предвид възможността за развитие на вторична резистентност (при пациенти с първична чувствителност на бактериалните щамове) при нов терапевтичен режим.

Клиничните данни показват, че след успешна ерадикация при пациенти с пептична язва, рецидивите на дуоденални язви и на по-вероятните стомашни язви са изключително редки в сравнение със случаите без провеждано антибактериално лечение.



5.2 Фармакокинетични свойства

Omeprazole не е стабилен в кисела среда и се прилага под формата на стомашно-устойчиви гранули в твърди желатинови капсули. Резорбира се в тънките черва.

Максимални плазмени концентрации на omeprazole се достигат за 1 до 3 часа след приложението. Плазменият полуживот е около 40 минути и тоталния плазмен клирънс е 0,3 до 0,6 l/min. При малък брой пациенти (CYP2C19 бавни метаболитори) се наблюдава намалено елиминиране на omeprazole. В тези случаи, елиминационния полуживот може да бъде около 3 пъти по-дълъг от нормалните стойности и площта под кривата концентрация-време (AUC) може да се увеличи до 10 пъти.

Обемът на разпределение на omeprazole в тялото е относително малък (0,3 l/kg телесно тегло) и съответства на този в екстрацелуларната течност. Свързването с плазмените протеини е около 95%.

Omeprazole кумулира като слаба база в киселата среда на интрацелуларната каналчеста система на париеталните клетки. В тази кисела среда omeprazole се протонира и се превръща в активното вещество omeprazole sulphenamide. Активното вещество се свързва ковалентно към стомашната протонна помпа (H⁺, K⁺-АТФаза) на секреторната повърхност на стомашната париетална клетка и инхибира нейната активност. Затова времето на инхибиране на киселинната секреция е значително по-дълго от периода, в който omeprazole-база присъства в плазмата. Степента на инхибиране на киселинната секреция е пряко свързана с AUC, но не и с плазмените концентрации в даден момент.

Omeprazole се метаболизира изцяло, главно в черния дроб от CYP2C19. При малък процент пациенти с функционална недостатъчност на CYP2C19 елиминирането на omeprazole е потиснато. В плазмата са открити сулфон, сулфид и хидроксиомепразол. Тези метаболити нямат значителен ефект върху киселинната секреция. Около 20% от приетата доза се екскретира с фецеса, а останалите 80%- с урината като метаболити. Двата главни уринни метаболита са хидроксиомепразол и съответстващата карбоксилна киселина.

При пациенти с бъбречни нарушения кинетиката на омепразол е много близка до тази на здрави индивиди. Но, тъй като бъбречното елиминиране е най-важният път за екскреция на метаболизирания omeprazole, скоростта на елиминиране е намалена в съответствие със степента на бъбречно увреждане. Ако omeprazole се приема еднократно дневно, кумулирането може да се избегне.

Бионаличността на omeprazole при пациенти в старческа възраст е леко повишена, скоростта на елиминиране- леко понижена. Но индивидуалните стойности са много близки до тези на здравите млади индивиди и няма причини за намалена поносимост при пациенти в старческа възраст, приемащи нормални дози omeprazole.

След интравенозно приложение на 40 mg omeprazole за 5 дни, абсолютната бионаличност се повишава до 50%, това се обяснява с намаления чернодробен клирънс поради насищане на CYP2C19 изоензима.

При пациенти с хронично чернодробно заболяване клирънса на omeprazole е намален и плазменият полуживот може да се удължи до приблизително 3 часа. Тогава бионаличността може да бъде повече от 90%. Omeprazole в дозов режим от 20mg веднъж дневно за 4 седмици се понася добре и не се наблюдава кумулиране на omeprazole или негови метаболити.



Бионаличността при единична перорална доза е приблизително 35%. При многократно приложение бионаличността се повишава до около 60%. При пациенти с ограничена чернодробна функция може да се повиши до над 90% поради намален first pass ефект.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни от проведените проучвания на хронична токсичност, показващи някакви неизвестни досега нежелани реакции, които могат да се проявят при хора. Наблюдавани са хиперплазия на стомашните ентерохромафин – подобни клетки и карциноиди при продължително проучване при плъхове, третирани с omeprazole или предразположение към частична фундектомия. Тези промени са в резултат на продължителна хипергастринемия вследствие потискане секрецията на киселина. При проучвания на мутагенност (in vitro и in vivo) не са установени данни от клинична значимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза, талк, титанов диоксид (E 171), динатриев фосфат дихидрат, метакрилова киселина-етилакрилат съполимер (1:1), натриев додецилсулфат, полисорбат 80, триетилов цитрат, захароза, царевично нишесте, желатин, пречистена вода, черно печатарско мастило (TEK SW-9008, състоящо се от шеллак, етилов алкохол, изопропилов алкохол, пропиленгликол, N-бутилов алкохол, амониев хидроксид, калиев хидроксид, вода и черен железен оксид (E 172)).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение. Съхранявайте банката добре затворена.

6.5 Данни за опаковката

HDPE банки с капачка на винт (съдържаща десикант).
Банки с 7, 14, 28, 30 или 100 стомашно-устойчиви капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH, 10 Biochemiestrasse, A-6250 Kundl, Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА 20020259



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
21.03.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
02/2010

