

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEPRAİSOL 40 mg I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ambalajda, liyofilize omeprazol içeren 1 adet flakon ve 1 adet 10 mL çözücü içeren ampul bulunur. Her flakon, 40 mg omeprazole eşdeğer miktarda 42,6 mg omeprazol sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)..... y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü.

Tip I renksiz cam flakonda, beyaz ya da hemen hemen beyaz renkli liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MEPRAİSOL,

- Duodenum ülseri tedavisinde,
- Duodenum ülserinin nüksetmesinin önlenmesinde,
- Mide ülseri tedavisinde,
- Mide ülserinin nüksetmesinin önlenmesinde,
- Uygun antibiyotikler ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) kombinasyonu ile peptik ülserin eradikasyonunda,
- NSAİİ ile ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin tedavisinde,
- Riskli hastalarda NSAİİ ile ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin önlenmesinde,
- Reflü özofajit tedavisinde,
- Reflü özofajiti iyileşmiş olan hastaların uzun dönem tedavisinde,
- Gastro-özofageal reflü hastalığının semptomatik tedavisinde,
- Zollinger-Ellison sendromunun tedavisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Oral tedaviye alternatif olarak:

Oral yolla tedavi edilemeyen hastalar intravenöz yoldan günde 40 mg omeprazol ile tedavi edilebilirler.

Zollinger-Ellison sendromu:

Doz hastaya göre ayarlanmalıdır. Başlangıç için önerilen doz günde 60 mg olup, daha sık ve daha yüksek dozların kullanılması gerekebilir. Dozun 60 mg'ı geçmesi halinde, dozun bölünerek günde 2 kez verilmesi gerekir.

Uygulama şekli:

I.V. enjeksiyon:

MEPRAİSOL sadece intravenöz yoldan yavaş olarak enjekte edilmelidir. MEPRAİSOL, infüzyon çözeltilerine ilave edilmemelidir. Çözeltinin hazırlanmasından sonra enjeksiyon en az 2,5 dakikada, dakikada en fazla 4 mL uygulanacak şekilde yapılmalıdır. Çözelti hazırlandıktan sonra en fazla 4 saat içinde uygulanmalıdır. Uygulamadan önce ürünün sulandırılması ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günlük 10-20 mg doz yeterli olabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda i.v. kullanım ile ilgili deneyim sınırlıdır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

MEPRAİSOL; omeprazole substitüe benzimidazollere ve ilacın içeriğinde yer alan diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Omeprazol, diğer proton pompası inhibitörleri gibi, nelfinavir ile eşzamanlı kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Herhangi bir uyarıcı belirtinin ortaya çıkması halinde (örn. belirgin, istenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusma, yutma güçlüğü, melena veya hematemez, vb.) ve mide ülseri teşhisi konduğunda veya mide ülserinden şüphelenildiğinde, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebileceği için malignite olasılığı dışlanmadan tedaviye başlanmamalıdır.

Omeprazolün atazanavir ile eşzamanlı kullanılması tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavirin proton pompası inhibitörleri ile kombinasyonu kaçınılmazsa, 100 mg ritonavirle 400 mg'a kadar olan dozdaki atazanavir kombinasyonunda yakın klinik gözlem (örn.; virüs yüklemesi) önerilmekte olup omeprazol dozu 20 mg'ı geçmemelidir.

Tüm asit bloke eden ilaçlar gibi, omeprazol de, hipo- veya aklorhidriye bağlı B12 vitamininin (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu durum uzun süreli tedavide, azalmış B12 vitamini emilimi nedeniyle kısıtlı vücut depoları veya risk faktörleri olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Omeprazol CYP2C19 inhibitörüdür. Omeprazol ile tedaviye başlandığında veya sona erdirildiğinde, CYP2C19 ile üzerinden metabolize olan ilaçlarla olası etkileşimler dikkate alınmalıdır. Klopidoğrel ile omeprazol arasında bir etkileşim gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşimin klinik önemi belirsizdir. Önlem olarak, omeprazol ile klopidoğrel birlikt kullanımıından kaçınılmalıdır.

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Camphylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir. (Bkz. Bölüm 5.1)

Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporoza bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Hipomagnezemi:

PPI'larla en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar tetani, aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'ları digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlık mesleği mensupları PPI tedavisine başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip edebilirler.

Subakut kütanöz lupus eritematozus:

Proton pompa inhibitörleri çok seyrek olarak subakut kütanöz lupus eritematozus vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle derinin güneşe maruz kalan alanlarında olmak üzere lezyonların ortaya çıkması ve artraljinin eşlik etmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalı ve sağlık mesleği mensubu MEPRASOL tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini artırır.

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine en az 5 gün ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise test PPI tedavisine ara verildikten 14 gün sonra tekrarlanmalıdır. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki

referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

Özellikle bir yıldan uzun süre ile tedavi gören hastalar düzenli olarak gözetim altında tutulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her mL’inde 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetikleri üzerinde omeprazolün etkileri:

Emilimleri pH’ya bağlı olan tıbbi ürünler:

Omeprazol ile tedavi esnasında azalan mide asiditesine bağlı olarak, absorpsiyonu mide pH’ına bağlı olan tıbbi ürünlerin emilimi azalabilir ya da artabilir.

Nelfinavir, atazanavir:

Atazanavir ve nelfinavir, omeprazol ile eşzamanlı olarak kullanıldığında plazma düzeyleri azalır.

Omeprazolün nelfinavir ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Omeprazol (günde bir kez 40 mg) ile eşzamanlı kullanımı, ortalama nelfinavir maruziyetini yaklaşık %40 ve farmakoloji olarak aktif metabolit M8’in ortalama maruziyetini yaklaşık %75-90 oranında azaltmıştır. Ayrıca etkileşim CYP2C19 inhibisyonunu da içermektedir.

Omeprazolün atazanavir ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Sağlıklı gönüllülerde, omeprazol (günde bir kez 40 mg) ve atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg’ın birlikte uygulanması atazanavir maruziyetinde %75’lik bir azalmaya yol açmıştır. Atazanavir dozunun 400 mg’a yükseltilmesi, atazanavir maruziyetine omeprazolün etkisini kompanse etmemektedir. Sağlıklı gönüllülerde, omeprazol (günde bir kez 20 mg) ile atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg’ın birlikte uygulanması, günde bir kez atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uygulamasına göre atazanavir maruziyetinde yaklaşık %30’luk bir azalmaya yol açmıştır.

Digoksin:

Omeprazol (günde 20 mg) ve digoksinin sağlıklı gönüllülerde eşzamanlı kullanımı digoksinin biyoyararlanımını %10 arttırmıştır. Digoksin toksisitesi nadiren bildirilmiştir. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda yüksek dozlarda omeprazol verildiğinde dikkatli olunmalıdır. Sonrasında, digoksinin terapötik ilaç izlemesi deteklenmelidir.

Klopidogrel:

Sağlıklı gönüllüler ile yapılan çalışmaların sonuçları, klopidogrel (300 mg yükleme dozu/75 mg günlük idame dozu) ile omeprazol (günde bir kez 80 mg) arasında farmakokinetik (FK)/farmakodinamik (FD) etkileşim olduğunu göstermiştir. Klopidogrel ve omeprazol birlikte verildiği zaman klopidogrelin aktif metabolitine maruziyeti ortalama %46 ve trombosit agregasyonunun maksimum inhibisyonu ortalama %16 oranında azalmıştır.

Gözlemsel ve klinik çalışmaların her ikisinde de bu FK/FD etkileşiminin önemli kardiyovasküler olaylar açısından yarattığı klinik sonuçlara ilişkin tutarlı olmayan veriler bildirilmiştir. Önlem olarak, omeprazol ve klopidoğrelın eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğler tıbbi ürünler:

Posakonazol, erlotinib, ketokonazol ve itrakonazolün emilimi anlamlı derecede azalmıştır ve bu yüzden klinik etkinlik bozulabilir. Posakonazol ve erlotinibin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler:

Omeprazol, majör omeprazol metabolize edici enzim olan CYP2C19'u orta düzeyde inhibe eder. Bu sebeple, CYP2C19 enzimi aracılığıyla metabolize olan diazepam, fenitoin, varfarin (R-varfarin) ve diğler K vitamini antagonistleri ve silostazol gibi diğler ilaçların metabolizmasını yavaşlatabilir.

Silostazol:

40 mg omeprazolün sağılıklı deneklere verildiğı bir çapraz çalışmada, silostazolün Cmaks ve EAA değlerleri sırasıyla %18 ve %26 artmış, aktif metabolitlerinden birinin değlerleri sırasıyla %29 ve %69 artmıştır.

Fenitoin:

Omeprazol tedavisinin başlanmasından itibaren ilk iki hafta süresince fenitoin plazma konsantrasyonunun izlenmesi önerilmekte olup eğer fenitoin doz ayarlaması yapılmışsa, omeprazol tedavisi bitmek üzereyken izleme ve ileri doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bilinmeyen mekanizma:

Sakinavir:

Omeprazolün sakinavir/ritonavir ile eşzamanlı kullanımı ile HIV-infekte olmuş hastalarda iyi tolere edilen sakinavirin plazma seviyelerinde yaklaşık %70'e varan artış bildirilmiştir.

Takrolimus:

Omeprazol ve takrolimusun birlikte kullanılması durumunda takrolimusun plazma seviyesinde artış olduğı bildirilmiştir. Renal fonksiyon (kreatinin klirensi) dahil takrolimus konsantrasyonlarının desteklenmiş izlenimi yürütülmeli ve eğer gerekliyse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

Metotreksat:

Bazı hastalarda, proton pompası inhibitörleri ile birlikte verildiğinde metotreksat düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Yüksek doz metotreksat uygulanmasında, omeprazol uygulamasının geçici olarak bırakılması gerekebilir.

Diğer ilaçların omeprazolün farmakokinetiği üzerindeki etkisi:

CYP2C19 ve/veya CYP3A4 inhibitörleri:

Omeprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olduğundan, CYP2C19 veya CYP3A4 veya her ikisini de inhibe ettiği bilinen klaritromisin ve vorikonazol gibi ilaçlar, omeprazolün metabolizma hızını azaltarak, omeprazolün serum düzeylerinin artmasına sebep olabilir. Omeprazol ile vorikonazolün birlikte kullanılması, omeprazole maruziyetin iki kattan fazla artması ile sonuçlanmıştır. Omeprazolün yüksek dozları iyi tolere edildiğinden, geçici olarak birlikte kullanıldığında omeprazol için doz ayarlaması gerekli değildir. Bununla birlikte, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda ve uzun dönemli tedavi gerekiyorsa, doz ayarlaması düşünülmelidir.

CYP2C19 ve/veya CYP3A4 indükleyicileri:

CYP2C19 veya CYP3A4 veya her ikisini de indüklediği bilinen rifampisin gibi ilaçlar omeprazolün metabolizma hızını arttırarak omeprazol serum düzeylerinin azalmasına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Omeprazolün pediyatrik kullanımı tavsiye etmek için yeterli veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme yeteneği üzerine etkilerine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Oral kontraseptifler ile omeprazol arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Üç adet prospektif epidemiyolojik çalışma (1.000'den fazla uygulamaya ait sonuçları içerir), omeprazolün hamilelerde ve fetus veya yenidoğan sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisi olmadığını göstermektedir.

MEPRAİSOL gebelikte ancak anneye sağlayacağı faydalar fetus için potansiyel risklere üstünse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Omeprazol anne sütüne geçer, ancak terapötik dozlarda kullanıldığında çocuk üzerine etkisi

olması beklenmez. Emzirme döneminde kullanılmaması daha doğrudur.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisine dair çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MEPRAİSOL araba ve makine kullanımını etkilememektedir. Baş dönmesi ve görsel bozukluklar gibi advers ilaç reaksiyonları görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu advers reaksiyonlardan etkilenen hastalar araba ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın yan etkiler (hastaların %1-10'unda) baş ağrısı, karın ağrısı, kabızlık, ishal, midede gaz birikmesi ve mide bulantısı/kusmadır.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında aşağıdaki olaylar advers etki olarak rapor edilmiştir. Bunların hiçbirisi doz ile ilişkili bulunmamıştır.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklığı tahmin edilemiyor)).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Ateş, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon/şok gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hiponatremi

Bilinmiyor: Hipomagnezemi; ağır hipomagnezemi hipokalsemiye neden olabilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon, depresyon

Çok seyrek: Agresyon, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik, parestezi, uyku hali

Seyrek: Tat alma bozuklukları

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, ishal, midede gaz birikmesi, bulantı/kusma, fundik bez polipleri (benign)

Seyrek: Ağız kuruluğu, stomatit, gastrointestinal pamukçuk

Bilinmiyor: Mikroskopik kolit

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış

Seyrek: Sarılık eşlik eden veya etmeyen hepatit

Çok seyrek: Hepatik yetmezlik, önceden var olan karaciğer hastalığı olanlarda ensefalopati

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Dermatit, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Seyrek: Alopesi, fotosensitivite

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN)

Bilinmiyor: Subakut kütanöz lupus eritematozus (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kalça, el bileği ya da omurgada kırık

Seyrek: Artralji, miyalji

Çok seyrek: Kas zayıflığı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Halsizlik, periferik ödem

Seyrek: Aşırı terleme

Ciddi hastalığı olanlarda, izole vakalarda, özellikle yüksek dozlardaki omeprazolün intravenöz tedavisi sonrasında irreversibl görme bozuklukları bildirilmiştir. Bununla birlikte bu belirtilerin

omeprazol tedavisi ile nedensel bir ilişkisi saptanamamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda omeprazol doz aşımı ile ilgili sınırlı deneyim mevcuttur. Literatürde, 560 mg dozlarına kadar tanımlıdır ve omeprazolün oral tek dozlarının 2.400 mg'ı (olağan önerilen klinik dozun 120 katı) geçtiği nadir raporlar alınmıştır. Mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, karın ağrısı, diyare ve baş ağrısı bildirilmiştir. Ayrıca tek olgularda apati, depresyon ve konfüzyon tanımlanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörleri

ATC kodu: A02BC01

Etki mekanizması:

Omeprazol, çok yüksek hedeflenmiş etki mekanizması ile mide asidi sekresyonunu azaltan iki aktif enantiyomerin rasemik karışımıdır. Paryetal hücrelerde asit pompasının spesifik bir inhibitörüdür. Asit sekresyonu üzerindeki etkisi hızlı olup günde tek doz tedavi ile mide asit salgısını geri dönüşümlü olarak inhibe eder.

Omeprazol zayıf bir bazdır, paryetal hücrelerdeki asidik ortamda konsantre olur ve burada aktif forma dönüşerek, gastrik asit üretiminin son basamağındaki H⁺, K⁺-ATPaz-asit pompası enzimini inhibe eder. Mide asidi oluşumunun son aşamasında görülen bu etki, doza bağlıdır ve böylece gerek bazal gerek uyarılmış asit sekresyonu, uyarı niteliğinden bağımsız olarak inhibe edilir.

Gözlenen tüm farmakodinamik etkiler, omeprazolün asit sekresyonu üzerindeki etkisi ile açıklanabilir.

Mide asidi sekresyonu üzerindeki etkisi:

İntravenöz omeprazol insanlarda doza bağlı mide asidi sekresyonu inhibisyonu oluşturur. Günde 20 mg oral tekrarlanan doz uygulamaları sonrasında olduğu gibi mide içi asiditede benzer bir redüksiyona hızla ulaşmak için, 40 mg intravenöz ilk doz önerilmektedir. Bu, mide içi asiditede hızlı bir düşüş ve hem i.v. enjeksiyon, hem de i.v. infüzyon için 24 saatte yaklaşık % 90 ortalama düşüş ile sonuçlanır.

Asit sekresyonunun inhibisyonu, zamana karşı plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alan

(EAA) ile bağlantılı olup omeprazolün gerçek plazma konsantrasyonu ile ilişkili değildir.

Omeprazol ile tedavi sırasında taşifilaksi gözlenmemiştir.

Helicobacter pylori üzerinde etkisi:

Helicobacter pylori, mide ve barsak ülseri hastalıklarını içeren peptik ülser hastalığıyla ilişkilidir. *H. pylori* gastritin gelişmesinde temel bir faktördür. Mide asiti ile birlikte *H. pylori* peptik ülser hastalığının gelişmesinde ana faktörlerdir. *H. pylori*, mide kanser gelişim riskinin artması ile ilgili atrofik gastrit gelişiminde de temel bir faktördür.

Omeprazol ve antimikrobiyal ilaçlar ile *H. pylori*'nin eradikasyonu; semptomların hızla hafiflemesi, mukozal lezyonların yüksek oranda iyileşmesi ve uzun dönemde peptik ülser hastalığının hafiflemesi ile gastrointestinal kanama gibi komplikasyonların azalması ve uzun süreli sekresyon engelleyici tedavi ihtiyacının azalmasını sağlamaktadır.

Asit inhibisyonu ile ilgili diğer etkiler:

Uzun dönemli tedavide midedeki glandüler kistlerin oluşma sıklığı artabilir. Bu değişimler fizyolojiktir ve asit sekresyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıkar. İyi huyludur ve geri dönüşümlü gibi görünmektedir.

Proton pompası inhibitörleri dahil herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

Sekresyon engelleyici tıbbi ürünler ile tedavi sırasında azalan asit sekresyonuna karşılık olarak serum gastrini artar. Aynı zamanda azalan mide asiditesine bağlı olarak kromogranin A (CgA) artar. Artan CgA düzeyi, nöroendokrin tümörlerin araştırılmasını engelleyebilir. Bundan kaçınmak için omeprazol tedavisi CgA ölçümlerinden 5 gün önce durdurulmalıdır. CgA ve gastrin düzeylerinin 5 gün sonra normale dönmemesi halinde, ölçümler, omeprazol tedavisinin kesilmesinden 14 gün sonra tekrarlanmalıdır.

Omeprazol ile uzun dönemli tedavi sırasında bazı hastalarda (çocuklar ve yetişkinlerde) Entero kromafin benzeri (ECL) hücrelerinin sayısında, muhtemelen artmış serum gastrin düzeyleri ile ilişkili bir artış gözlenmiştir. Bulguların klinik olarak bir anlamının olmadığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz yoldan verildiğinde emilimi %100'dür.

Dağılım:

Sağlıklı kişilerde görünür dağılım hacmi yaklaşık 0,3 L/kg vücut ağırlığıdır. Omeprazol plazma proteinlerine yaklaşık % 97 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:

Omeprazol, sitokrom P450 (CYP) sistemiyle tamamen metabolize olur. Metabolizasyonun büyük bir kısmı, plazmadaki ana metabolit olan hidroksiomeprazol oluşumundan sorumlu, polimorfik olarak ifade edilen spesifik izoform CYP2C19'a bağlıdır. Kalan kısım, omeprazol sülfon oluşumundan sorumlu olan bir diğer spesifik izoform CYP3A4'e bağımlıdır. Omeprazolün CYP2C19'a yüksek afinitesi sonucunda, omeprazol ve diğer CYP2C19 substratlarının yarışmalı inhibisyonu ve metabolik ilaç-ilaç etkileşmesi potansiyeli mevcuttur. Fakat, omeprazolün CYP3A4'e olan düşük afinitesinden dolayı diğer CYP3A4 substratlarının metabolizmasını inhibe etme potansiyeli yoktur. Ayrıca, omeprazolün ana CYP enzimleri üzerine inhibitör etkisi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Tek doz sonrası toplam plazma klirensi 30-40 L/saat'tir. Omeprazolün plazma eliminasyon yarı ömrü hem tek, hem de tekrarlanan günde tek doz oral uygulama sonrası bir saatten kısadır. Omeprazol dozlar arasında plazmadan tamamen elimine olur. İntravenöz yolla uygulanan dozun yaklaşık % 80'i metabolitler olarak idrar ile geri kalanı da temel olarak safra salgısından dolayı feçes ile atılmaktadır.

Omeprazol ve/veya metabolitleri (örneğin, sülfon) tarafından muhtemelen CYP2C19 enzimi inhibisyonunun neden olduğu sistemik klirensteki azalmaya bağlı olarak, omeprazolün plazma-zaman ölçümünde eğri altında kalan alan değeri (EAA) Tekrarlanan uygulamalar ile artar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Omeprazolün Eğri Altında Kalan Alanı (EAA) tekrarlayan uygulamalarda artar. Artış doza bağlıdır ve Doz/EAA oranı, tekrarlayan uygulamalarda doğrusal olmayan artış ile sonuçlanır. Bu zaman ve doz bağımlılığı, ilk geçiş metabolizasyonunun azalmasına bağlıdır ve muhtemelen omeprazol ve/veya metabolitlerinin (örneğin sülfon) CYP2C9 enzimine inhibitör etkisine bağlı azalan sistemik klirens sonucu oluşmaktadır.

Metabolitlerden hiçbirinin mide asit sekresyonu üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Yetersiz böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda omeprazol farmakokinetiği, sistemik biyoyararlanım ve eliminasyon hızı da dahil, değişmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Yetersiz karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda EAA artmaktadır, ancak omeprazolün günde tek doz oral yolla alınması herhangi bir birikime neden olmamıştır.

Yaşlılar:

Omeprazolün metabolizma hızı yaşlılarda biraz azalır (75-79 yaş arası).

Çocuklar:

Çocuklarda omeprazol i.v. kullanımına dair deneyim sınırlıdır.

Zayıf metabolizörler:

Kafkas halkının yaklaşık % 3'ü ve Asya halkının % 15-20'sinde fonksiyonel CYP2C19 enzimi eksikliği vardır ve bunlara zayıf metabolizörler denir. Bu bireylerde, omeprazolün metabolizması muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalizlenir. Omeprazolün günde 20 mg tekrarlanan uygulamalarından sonra, ortalama EAA, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlara göre zayıf metabolizörlerde 5 ila 10 kat fazladır. Ortalama pik plazma konsantrasyonları da 3 ila 5 kat fazladır. Bu bulgular omeprazol pozolojisini etkilememektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Omeprazol ile ömür boyu tedavi edilen sıçanlarda ECL-hücre hiperplazisi ve karsinoidler gözlenmiştir. Bu değişmelere, asit salgısının uzun süreli baskılanmasına bağlı olarak gelişen, uzun süreli hipergastrinemi neden olur. H₂-reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri ile tedavi ve kısmi fundektomiden sonra da benzer bulgulara rastlanmıştır. Bu nedenle bu değişimler kullanılan ilaçlardan hiçbirinin tek başına direkt etkisine bağlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

MEPRAİSOL, bir adet flakon ve bir adet 10 mL çözücü ampulden oluşur.

Her flakonda:

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Her 10 mL'lik çözücü ampulde:

Polietilen glikol 400

Sitrik asit monohidrat (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Tavsiye edilen şekilde kullanıldığında bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış ambalajında (karton kutuda): 25 °C altındaki oda sıcaklığında 24 ay.

Dış ambalajından çıkarılmış flakonlar, ışıktan korunmalıdır ve normal oda ışığında 24 saate kadar muhafaza edilebilir.

Hazırlanmış enjeksiyonluk çözelti 25°C'de 4 saat, 2-8°C'de buzdolabında 12 saat süre ile saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Hazırlandıktan sonra 25°C'de 4 saat, 2-8°C'de buzdolabında 12 saat boyunca kimyasal ve

fiziksel olarak stabil olduğu gösterilmiştir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Flakon: Kutuda 20 mm bromobutil tıpalı ve 20 mm şeffaf flip off kapaklı 10 mL Tip I renksiz cam flakon

Çözücü ampul: 10 mL Tip I renksiz cam ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

I.V. enjeksiyon:

MEPRAİSOL intravenöz yoldan yavaş olarak enjekte edilmelidir. Çözelti yalnızca ambalajında bulunan 10 mL çözücü ile hazırlanmalıdır (**başka bir çözücü kullanılmamalıdır**).

Hazırlama işleminin hatalı yapılması durumunda renk değişikliği meydana gelebilir. özücüsünde çözüldükten sonra, 25°C’nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat ve buzdolabında 12 saat süre ile saklanabilir.

Hazırlamadan sonra enjeksiyon en az 2,5 dakikada, dakikada en fazla 4 mL uygulanacak şekilde yapılmalıdır. Çözelti, hazırlandıktan sonra 4 saat içinde uygulanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

AROMA İLAÇ SANAYİ LTD. şTİ.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1 Kat:2

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: 0282 675 10 06

Faks: 0282 675 14 05

e-mail: info@aispharma.com

8. RUHSAT NUMARASI

2021/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ