

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### Ультоп<sup>®</sup> (Ultop<sup>®</sup>)

#### **Склад.**

*Діюча речовина:* 1 капсула містить 10 мг, 20 мг або 40 мг омепразолу;

*допоміжні речовини:* гідроксипропілцелюлоза, магнію карбонат важкий, сахароза, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, метакрилатного сополімеру дисперсія, тальк, макрогол 6000, титану діоксид (E 171);

*склад капсули:* желатин, титану діоксид (E 171), оксид заліза червоний (E 172).

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори “протонної помпи”. Код АТС А02В С01.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. При рефлюкс-езофагіті у більшості пацієнтів загоєння слизової оболонки відбувається через 4 тижні. Полегшення симптомів є швидким.

Лікування виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, включаючи виразки, пов’язані із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів.

Полегшення симптомів диспепсії.

Ерадикація *Helicobacter pylori*: омепразол слід застосовувати у комбінації з антибіотиками для ерадикації *Helicobacter pylori* (*Hp*) при пептичній виразці.

Профілактика аспірації кислотного вмісту шлунка.

Синдром Золлінгера-Еллісона.

Ультоп 10 мг та 20 мг тільки:

Полегшення рефлюксоподібних симптомів (наприклад, печії) та/або виразкоподібних симптомів (наприклад, епігастрального болю), асоційованих з кислотною диспепсією.

Лікування та профілактика пов’язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів доброякісних виразок шлунка, виразок дванадцятипалої кишки та гастродуоденальних ерозій у пацієнтів, які мають в анамнезі випадки гастродуоденальних уражень та потребують тривалого лікування нестероїдними протизапальними засобами.

##### **Противоказання.**

Відома гіперчутливість до омепразолу або до будь-якого іншого інгредієнта препарату.

Перед початком лікування виразки шлунка необхідно виключити наявність злоякісного новоутворення. Прийом препарату може замаскувати симптоми і відкласти встановлення діагнозу.

Омепразол, як і інші інгібітори “протонної помпи”, не слід приймати разом із атазанавіром.

Дитячий вік до 12 років.

##### **Спосіб застосування та дози.**

Застосовують внутрішньо, дорослим, переважно вранці до їди, не ушкоджуючи капсулу і запиваючи невеликою кількістю води (можливий прийом з їжею). Доза і тривалість прийому залежать від показань, ефективності і переносимості терапії.

*Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), включаючи рефлюкс-езофагіт*

Звичайна доза становить 20 мг Ультопу на добу. У більшості пацієнтів загоєння слизової оболонки відбувається через 4 тижні. Якщо після початкового курсу лікування не відбулося повного загоєння, виліковування звичайно настає протягом наступних 4-8 тижнів терапії.

Ультоп також застосовують у дозі 40 мг на добу пацієнтам, які страждають на рефлюкс-езофагіт, стійкий до звичайного лікування. Загоєння слизової оболонки звичайно відбувається протягом 8 тижнів. Лікування може бути продовжене в дозі 20 мг на добу.

#### *Довготривале лікування ГЕРХ (підтримуюча терапія ГЕРХ)*

Для довготривалої підтримуючої терапії рекомендована доза становить 10 мг на добу. Якщо симптоми захворювання з'являються знову, то дозу слід підвищити до 20 мг.

#### *Виразка дванадцятипалої кишки та доброякісна виразка шлунка*

Звичайна доза Ультопу становить 20 мг один раз на добу. У більшості пацієнтів виразка дванадцятипалої кишки виліковується через 4 тижні. У більшості пацієнтів доброякісна виразка шлунка виліковується через 8 тижнів. В тяжких або рецидивуючих випадках добову дозу можна збільшити до 40 мг Ультопу на добу. Довготривала терапія для пацієнтів з рецидивом виразки дванадцятипалої кишки в анамнезі рекомендується в дозуванні 20 мг один раз на добу.

Для профілактики рецидиву виразки дванадцятипалої кишки рекомендована доза Ультопу становить 10 мг один раз на добу. Якщо симптоми з'являються знову, то дозу слід підвищити до 20 мг.

Наступні групи підпадають під ризик рецидиву виразки: пацієнти, інфіковані *Helicobacter pylori*, молодші пацієнти (молодші 60 років), симптоми захворювання у яких тривають протягом більше, ніж 1 рік, та пацієнти, що курять. Такі пацієнти можуть потребувати початкового довготривалого лікування Ультопом у дозі 20 мг на добу, яка за необхідності може бути знижена до 10 мг на добу.

#### *Режими ерадикації бактерій Helicobacter pylori (Hp) при пептичних виразках*

Рекомендована доза Ультопу становить 20 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері). Лікування повинно супроводжуватися застосуванням антибіотиків. Сумісна терапія звичайно продовжується протягом 1 тижня.

Для забезпечення виліковування пацієнтів з активними пептичними виразками, дотримуються подальших рекомендацій до дозування для лікування виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка.

#### *Профілактика аспірації кислотного вмісту шлунка*

Для пацієнтів з ризиком розвитку аспірації кислотного вмісту шлунка протягом загальної анестезії рекомендована доза Ультопу становить 40 мг ввечері перед операцією з подальшим застосуванням Ультопу 40 мг за 2-6 годин перед операцією.

#### *Синдром Золлінгера-Еллісона*

Рекомендована початкова доза становить 60 мг Ультопу на добу. Підбір дози проводять індивідуально та лікування триває до зникнення клінічних показань. Спостереження за більше ніж 90 % пацієнтами з тяжкими захворюваннями та незадовільною реакцією на інші види лікування виявило ефективність терапії в дозах 20-120 мг на добу. Добову дозу вище 80 мг слід розділити та застосовувати за два прийоми.

#### Ультоп 10 мг та 20 мг тільки:

##### *Кислотозалежна диспепсія*

Звичайна доза Ультопу становить 10 мг або 20 мг на добу протягом 2-4 тижнів залежно від тяжкості та стійкості симптомів.

Якщо симптоми не зникають протягом 4 тижнів лікування або знову з'являються найближчим часом, слід переглянути діагноз пацієнта.

##### *Лікування виразок шлунка, виразок дванадцятипалої кишки, гастродуоденальних ерозій, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів*

Рекомендована доза Ультопу становить 20 мг один раз на добу. Зникнення симптомів є швидким та у більшості пацієнтів загоєння відбувається протягом 4 тижнів. Якщо після початкового курсу лікування не відбулося повного загоєння, виліковування звичайно настає протягом наступних 4 тижнів терапії.

##### *Профілактика виразок шлунка, виразок дванадцятипалої кишки, гастродуоденальних ерозій і*

*диспептичних симптомів у пацієнтів, які мають в анамнезі випадки гастродуоденальних уражень та яким необхідне тривале лікування нестероїдними протизапальними засобами*

Рекомендована доза Ультопу становить 20 мг один раз на добу.

*Пацієнти похилого віку*

Для пацієнтів похилого віку немає необхідності коригувати дозу.

*Діти*

Досвід застосування Ультопу у дітей обмежений. Дітям віком від 12 років при наявності важкого виразкового рефлюкс-езофагіту рекомендовано призначати з метою полегшення симптомів та загоєння слизової оболонки Ультоп в дозі 20 мг один раз на добу. За необхідності доза може бути підвищена до 40 мг.

Термін лікування - 4-8 тижнів.

За прогнозованими даними приблизно 65 % дітей відчуватимуть послаблення болю при такому режимі дозування. Дозу і термін лікування визначає педіатр.

*Пацієнти з порушеною функцією нирок*

Для пацієнтів із порушеною функцією нирок немає необхідності коригувати дозу.

*Пацієнти із порушеною функцією печінки*

Оскільки у пацієнтів із порушеною функцією печінки можуть підвищуватись біодоступність та період напіввиведення препарату, добова доза Ультопу не повинна перевищувати 20 мг.

*Пацієнти, які не спроможні ковтати капсули «Ультоп»*

Капсули можливо відкрити та безпосередньо ковтнути вміст, запиваючи половиною склянки води, або розмішати в 10 мл негазованої води, будь-якому фруктовому соці з рН менше 5, наприклад, яблучному, апельсиновому, ананасовому, або яблучному пюре чи йогурті та проковтнути після легкого перемішування. Таку суміш необхідно прийняти негайно або протягом 30 хвилин. Перемішують лише перед питтям та запивають половиною склянки води. Як варіант, самі капсули можна розсмоктати та потім проковтнути вміст з половиною склянки води. Немає повідомлень про застосування буферу натрію гідрокарбонату в якості рідкого середовища при прийомі. Важливо, що вміст капсул не слід розтирати або розжовувати.

### ***Побічні реакції.***

Ультоп добре переноситься, а побічні реакції зазвичай легкі та тимчасові. Були повідомлення про наступні випадки побічних реакцій під час клінічних випробувань або звичайного застосування, але в багатьох випадках зв'язок з лікуванням омепразолом не був встановлений.

Побічні реакції класифіковані в наступні групи згідно з їх частотою:

- дуже часто  $\geq 1/10$ ,
- часто  $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ,
- нечасто  $> 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ,
- рідко  $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ,
- дуже рідко  $< 10\ 000$ , невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

*З боку центральної та периферичної нервової системи*

*Часто:* головний біль;

*нечасто:* запаморочення, парестезія, сплутана свідомість, слабкість, сонливість, безсоння, вертиго;

*рідко:* зворотні стани сплутаної свідомості, ажитація; в окремих випадках, у тяжкохворих пацієнтів – агресивність, депресія, галюцинації.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

*Часто:* діарея, запор, абдомінальний біль, нудота, блювання, метеоризм;

*рідко:* сухість у роті, стоматит, шлунково-кишковий кандидоз.

*З боку печінки*

*Нечасто:* підвищення активності печінкових ферментів;

*рідко:* енцефалопатія у пацієнтів з відомими важкими порушеннями функції печінки; гепатит, що супроводжується або не супроводжується жовтяницею, печінковою недостатністю.

*З боку шкіри та м'яких тканин*

*Нечасто:* висип, дерматит та/або свербіж, кропив'янка;

*рідко:* фоточутливість, бульозний висип, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, епідермальний токсичний некроліз, алопеція.

*З боку ендокринної системи та метаболізму*

*Рідко:* гінекомастія.

*Гематологічні ефекти та вплив на органи кровотворення*

*Рідко:* лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз та панцитопенія.

*З боку кістково-м'язової системи*

*Рідко:* біль у кістках та м'язах, слабкість м'язів.

*З боку репродуктивної системи*

*Рідко:* імпотенція.

*Інші*

*Нечасто:* нездужання;

*рідко:* реакції гіперчутливості, наприклад, ангіоневротичний набряк, гарячка, бронхоспазм, інтерстиціальний нефрит, анафілактичний шок. Посилення потовиділення, периферичні набряки, затьмарення зору, порушення смакових відчуттів та гіпонатріємія.

Безпека омепразолу визначалася для 310 дітей у віці від 0 до 16 років з захворюваннями, пов'язаними з кислотністю шлункового соку та у 62 фізіологічно здорових добровольців у віці від 2 до 16 років. Омепразол, як правило, добре переноситься з профілем побічних реакцій, схожим, як у дорослих.

У дослідженні 106 дітей віком 0 – 24 місяці з шлунковим рефлюкс-езофагітом, яких лікували омепразолом, 11 дітей мали помірні підвищення активності печінкових ферментів (AST, ALT, GGT), але були клінічно безсимптомними. Крім того, 52 пацієнти мали від легкого до помірного зменшення числа нейтрофілів, хоча був тільки один випадок зниження лейкоцитів.

Існують обмежені дані про довгострокові вивчення безпеки у 46 дітей, які отримували підтримуючу терапію омепразолом протягом клінічного дослідження тяжкого ерозійного езофагіту протягом 749 днів.

У цій групі ретроспективний огляд пацієнтів показав, що рівні вітаміну B<sub>12</sub> у сироватці злегка зменшилися у 18 дітей протягом 24 місяців дослідження. У жодного пацієнта рівень не знизився нижче норми. Було повідомлено про залізодефіцитну анемію у 12 пацієнтів. Підвищення рівнів гастрину в сироватці крові були відзначені у 20 пацієнтів і 4 дитини мали arguorphil гіперплазію в ході цього дослідження.

### ***Передозування.***

Відомі дуже обмежені дані щодо передозування омепразолу. Були описані дозування до 560 мг омепразолу та одержані поодинокі повідомлення про досягнення разової пероральної дози у 2400 мг омепразолу (у 120 разів вище звичайної рекомендованої клінічної дози).

Специфічного антидоту немає. Більша частина омепразолу зв'язується з білками плазми, тому гемодіаліз неефективний. За наявності передозування рекомендоване симптоматичне та підтримуюче лікування.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Безпека застосування препарату під час вагітності достовірно не встановлена. Терапію омепразолом вагітним жінкам призначають, якщо, на думку лікаря, очікувана користь перевищує можливий ризик для плода.

Годування груддю не рекомендоване протягом лікування, оскільки омепразол може виділятися у грудне молоко. Його вплив на дитину невідомий. На період лікування необхідно припинити годування груддю.

### ***Діти.***

Застосовують дітям віком від 12 років.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Зменшення кислотності шлункового соку внаслідок різних причин, включаючи застосування інгібіторів "протонної помпи", підвищує кількість бактерій, присутніх в шлунково-кишковому тракті. Лікування препаратами, що знижують кислотність, може злегка підвищити ризик виникнення

шлунково-кишкових інфекцій, таких як *Salmonella* та *Campylobacter*.

### **Особливості застосування.**

Для тяжкохворих дітей, які потребують довготривалого лікування Ультопом та можуть мати граничні рівні або запаси в організмі вітаміну В<sub>12</sub>, може бути доцільним контролювати рівні вітаміну В<sub>12</sub> в сироватці крові протягом довготривалого лікування.

Препарат не слід приймати пацієнтам з рідкою спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозним порушенням всмоктування.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.**

Препарат слід з обережністю застосовувати особам, які керують автотранспортом або працюють з іншими механізмами, що пов'язано з ризиком виникнення таких побічних реакцій, як запаморочення, вертиго, зорові порушення та сонливість.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Внаслідок зниженої внутрішньошлункової кислотності абсорбція ампіциліну, препаратів заліза, кетоконазолу та ітраконазолу може зменшуватися протягом лікування омепразолом, як і протягом лікування іншими інгібіторами секреції кислоти шлункового соку.

Оскільки омепразол метаболізується в печінці за допомогою ферментної системи цитохрому Р450, це може подовжити виведення діазепаму, фенітоїну, варфарину або інших антагоністів вітаміну К, які частково є субстратами для цих ферментів.

Рекомендується контролювати стан пацієнтів, які приймають фенітоїн, і за необхідності знизити дозування фенітоїну. Однак сумісна терапія з омепразолом в дозуванні 20 мг на добу не змінювала концентрації фенітоїну в крові у пацієнтів при тривалому лікуванні фенітоїном. У пацієнтів, які приймають варфарин або інші антагоністи вітаміну К, рекомендується контролювати міжнародне нормалізоване співвідношення і за необхідності знизити дозування варфарину (або іншого антагоністу вітаміну К). Сумісна терапія з омепразолом в дозуванні 20 мг на добу не змінювала час коагуляції у пацієнтів при тривалому лікуванні варфарином.

У результаті одночасного призначення кларитроміцину можуть підвищитись концентрації кларитроміцину та омепразолу в плазмі крові. Це вважається корисною взаємодією при ерадикації *H. pylori*. Не спостерігалось взаємодії з метронідазолом та амоксициліном. Ці антимікробні засоби застосовують разом з омепразолом для ерадикації *Helicobacter pylori*.

Немає даних щодо взаємодії з фенацетином, теофіліном, кофеїном, пропранололом, метопрололом, циклоспорином, лідокаїном, хінідином, естрадіолом та антацидами.

Не спостерігалось клінічно істотних взаємодій з піроксикамом, диклофенаком або напроксеном. Це вважається корисним, коли пацієнти потребують продовження терапії цими ліками.

Одночасне застосування омепразолу та дигоксину у здорових осіб спричинило 10 % підвищення біодоступності дигоксину внаслідок збільшення внутрішньошлункового значення рН.

Сумісне застосування омепразолу (40 мг на добу) з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових волонтерів спричинило значне зниження експозиції атазанавіру (приблизно на 75 % знизилася площа кривої “концентрація - час”, максимальна та мінімальна концентрації у плазмі). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало вплив омепразолу на експозицію атазанавіру. Омепразол, як і інші інгібітори “протонної помпи”, не слід приймати разом із атазанавіром.

Сумісне застосування омепразолу та такролімусу може знизити рівні такролімусу в сироватці.

Сумісне застосування омепразолу та лікарських засобів, що пригнічують ферменти СYP2C19 та СYP3A, вориконазолом, може подвоїти експозицію омепразолу. Омепразол (40 мг на добу) підвищував максимальну концентрацію та площу кривої “концентрація - час” вориконазолу (субстрату СYP2C19) на 15 % та 41 %, відповідно. Немає потреби в постійному коригуванні дози омепразолу в будь-якій з цих ситуацій. Проте, слід коригувати дози у пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки та у разі тривалого лікування.

На всмоктування омепразолу не впливає прийом їжі або алкоголю. Не відмічали взаємодій між омепразолом та етанолом.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Ультоп належить до групи ліків, які пригнічують секрецію шлункового соку, але не мають антихолінергічної дії або дії антагоністів  $H_2$ -рецепторів гістаміну.

На поверхні парієтальних клітин шлунка омепразол специфічно зв'язується з ферментом  $H^+/K^+$ -АТФ-азою, відомою як протонний насос. Таке зв'язування є необоротним. Омепразол пригнічує активність протонного насоса, яка виявляється на кінцевій стадії процесу секреції шлункового соку. Він зменшує базальну та стимульовану секрецію кислоти незалежно від природи стимулу. Дія омепразолу залежить від його дози. Ефект пригнічення активності протонного насоса виявляється вже через 1 годину після призначення ліків і досягає максимуму через 2 години. Ефект однієї дози триває протягом 70 годин. При вживанні повторних доз ефект посилюється протягом перших 4 днів і потім досягає постійного значення. Після закінчення терапії секреторна активність нормалізується протягом 3-7 днів. Базальна секреція кислоти шлункового соку зменшується на 78 % після вживання повторних доз по 20 мг, і її можна знизити навіть на 94 % після вживання доз по 40 мг. Протягом доби кислотність шлункового соку зменшується на 80-97 % після приймання доз по 20 мг омепразолу і на 92-94 % - після приймання доз по 40 мг. Зменшення секреції кислоти шлункового соку на 50 % триває протягом доби.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція та розподіл*

Омепразол – це нестійка кислота, що вводиться перорально у формі вкритих кишковорозчинною оболонкою гранул в капсулах. Абсорбція відбувається в тонкій кишці та зазвичай завершується за 3-6 годин. Системна біодоступність омепразолу з однократної пероральної дози омепразолу становить приблизно 35 %. Після повторного введення один раз на добу біодоступність збільшується приблизно до 60 %. Супутній прийом їжі не має жодного впливу на біодоступність. Зв'язування омепразолу з білками плазми становить майже 95 %.

##### *Виведення та метаболізм*

Середній період напіввиведення кінцевої фази кривої „концентрація в плазмі - час” становить приблизно 40 хвилин. Протягом лікування немає жодної зміни періоду напіввиведення. Пригнічення секреції кислоти має відношення до площі під кривою „концентрація в плазмі - час” (AUC), а не до дійсної концентрації в плазмі в заданий час.

Омепразол повністю метаболізується, головним чином, в печінці. Визначеними метаболітами в плазмі є сульфон, сульфід та гідрокси-омепразол, ці метаболіти не мають жодного значимого впливу на секрецію кислоти. Приблизно 80 % метаболітів виводяться з сечею, а решта з фекаліями. Двома основними метаболітами в сечі є гідрокси-омепразол та відповідна карбонова кислота.

Системна біодоступність омепразолу значним чином не змінюється у пацієнтів з порушенням функції нирок. Площа під кривою „концентрація в плазмі - час” збільшується у пацієнтів з порушенням функції печінки, але не було виявлено жодної тенденції до акумуляції омепразолу.

##### *Діти*

Обмежені дані про дітей віком від 0 до 16 років вказують на те, що фармакокінетика в межах рекомендованих доз є подібною до фармакокінетики у дорослих.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** капсули 10 мг: двоколірні капсули – світло-рожевий корпус і біла кришечка, заповнені гранулами від білого до ледь жовтуватого або рожевуватого кольорів;

капсули 20 мг: двоколірні капсули – світло-рожевий корпус і коричнево-рожева кришечка, заповнені гранулами від білого до ледь жовтуватого або рожевуватого кольорів;

капсули 40 мг: двоколірні капсули – коричнево-рожевий корпус і світло-рожева кришечка, заповнені гранулами від білого до ледь жовтуватого або рожевуватого кольорів.

**Термін придатності.** Капсули в блістерах – 2 роки.

Капсули в пластиковому флаконі – 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 7 капсул у блістері, по 2 або 4 блістери в картонній коробці.

По 14 або 28 капсул в пластикових флаконах, по 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** КРКА, д.д., Ново место.

**Місцезнаходження.** Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.