

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 3479 / 13.11.08
Одобрено: 25 / 28.10.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ULCOPROL УЛКОПРОЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ULCOPROL 40 mg powder for solution for infusion
УЛКОПРОЛ 40 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в един флакон:

Омепразол /*omeprazole*/ 40 mg (като *omeprazole sodium* 42.6 mg)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Улкопрол прах за инфузионен разтвор се използва за

- Профилактика на аспирацията на стомашно съдържимо в случаи когато съществува такъв риск по време на обща анестезия (синдром на Mendelson).

При пациенти, които не могат да приемат перорална терапия Улкопрол се използва за краткотрайно лечение (до 5 дни) при следните състояния:

- Язви на стомаха и дванадесетопръстника, включително такива дължащи се на употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС);
- Симптоматичен рефлукс гастро-езофагит;
- Синдром на Zollinger-Ellison.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Строго интравенозно, само по лекарско предписание!

Предоперативна профилактика на аспирацията на стомашно съдържимо:

Препоръчва се приложението на 40 mg един час преди операцията. Ако операцията продължи повече от 2 часа, дозата може да се повтори.

Язва на стомаха и дванадесетопръстника или рефлукс езофагит:

Прилага се при пациенти, при които пероралното лечение е неподходящо или невъзможно, в доза 40 mg еднократно дневно. Продължителността на венозното приложение е 2-3 дни, след което се преминава на перорална терапия.

При пациенти със синдром на Zollinger-Ellison:

Препоръчителна начална доза – 60 mg еднократно дневно, като венозна инфузия. Възможно е да са необходими по-високи дози, като те се определят индивидуално. Когато необходимата дозата е по-голяма от 60 mg дневно, тя трябва да бъде разделена под формата на две венозни инфузии.

Бъбречна дисфункция:

Не се налага корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция.



Чернодробна дисфункция:

Тъй като чернодробният клирънс при такива пациенти е силно понижен, а плазменият полуживот на лекарственото вещество е увеличен се налага корекция на дозата, като обикновено дневна доза от 10 mg - 20 mg е достатъчна.

Пациенти в напреднала възраст:

Не се налага корекция на дозата.

Деца:

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

Начин на приложение:

Ulcorgol прах за инфузионен разтвор се прилага като венозна инфузия (за период от 20-30 минути или повече). Съдържанието на един флакон трябва да се разтвори със 100 ml физиологичен разтвор за инфузии или с 5%-ен глюкозен разтвор. Препоръчително е приложението на така приготвеният разтвор да започне веднага, като той трябва да бъде използван в рамките на 6 часа.

За приготвянето на разтвора е необходимо първо да бъде добавено към съдържанието на флакона достатъчно количество физиологичен разтвор или 5% глюкоза за да се разтвори напълно сухото вещество, след което така приготвеният разтвор трябва да се прехвърли в инфузионната система.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към омепразол или към някое от помощните вещества на продукта.
- *При пациенти с чернодробно увреждане омепразол не бива да се прилага в комбинация с clarithromycin.*
- *Омепразол, като инхибитор на протонната помпа, не трябва да се прилага заедно с atazanavir.*

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациентите с пептична язва трябва да се определи наличието на Helicobacter pylori. Където е възможно Helicobacter pylori позитивните пациенти трябва да бъдат третирани с цел неговото елиминиране чрез ерадикараща терапия.

При наличие на стомашна язва или съмнение за такава, трябва да се изключи злокачественост преди провеждане на терапия с омепразол. В такива случаи терапията с омепразол може да повлияе симптомите и да забави поставянето на диагнозата.

Диагнозата рефлукс езофагит трябва да бъде потвърдена ендоскопски. Омепразол понижава стомашната киселинност, поради което е възможно покачване на броя на нормално населяващата стомашно-чревния тракт бактериална флора. Терапията с понижаващи киселинността медикаменти води до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като Salmonella и Campylobacter.

Омепразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в напреднала възраст и такива с тежка чернодробна и бъбречна дисфункция. При тежка чернодробна дисфункция дневната доза трябва да бъде ограничена до 20 mg дневно. При пациентите със значително чернодробно увреждане, получаващи омепразол, трябва да се провеждат редовно тестове за оценка на чернодробната функция.



Преди началото на лечение на язви, дължащи се на употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), задължително трябва да се разгледа възможността за прекратяване употребата на тези средства.

Поддържащото лечение на язви, дължащи се на употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), трябва да бъде ограничено при рисковите пациенти.

При провеждане на комбинирано лечение, включващо едновременното използване на омепразол и други медикаменти (при лечение на язви, дължащи се на употребата на нестероидни противовъзпалителни средства или при ерадираща терапия) е необходимо повишено внимание при назначаване на допълнителна терапия, поради възможността от увеличаване на честотата и интензитета на лекарствените взаимодействия.

Необходимо е повишено внимание и при провеждане на комбинирано лечение при пациенти с бъбречна или чернодробна дисфункция.

При тежко увредени пациенти се препоръчва проследяване на визуса и слуха, тъй като има съобщения за изолирани случаи на слепота и глухота при прилагане на инжекционната форма на омепразол.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на омепразол върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти:

Тъй като омепразол се метаболизира в черния дроб посредством цитохром Р450 (СУР 2С19), той може да удължи елиминирането на диазепам, варфарин и фенитоин. Това изисква внимателно проследяване на пациентите лекувани с тези медикаменти и при нужда намаляване на дозите им.

Поради намалената стомашна киселинност може да се промени абсорбцията на някои лекарствени продукти. Абсорбцията на кетоконазол намалява при лечение с омепразол. Това води до неефективна плазмена концентрация на кетоконазол. При едновременно приложение на омепразол и итраконазол плазмената концентрация и АUC на итраконазол се понижават с приблизително 65%, вероятно в резултат на намалена абсорбция, която зависи от стомашната киселинност.

Едновременното прилагане на омепразол /40 mg веднъж дневно/ с atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg при здрави доброволци е довело до съществено намаляване на експозицията на atazanavir /около 75% намаление на АUC, C_{max} и C_{min}/. *Повишаването на дозата на atazanavir до 400 mg не е компенсирало влиянието на омепразол върху експозицията на atazanavir. Инхибитори на протонната помпа, включително и омепразол, не трябва да се прилагат заедно с atazanavir.*

Омепразол може да инхибира чернодробния метаболизъм на дисулфирам. Има съобщения за няколко изолирани случаи на мускулна ригидност, вероятно свързани с едновременното приложение на двата медикамента.

Едновременното приложение на омепразол и дигоксин при здрави хора води до 10% увеличаване на бионаличността на дигоксин, резултат на повишеното стомашно рН.

Омепразол може да намали абсорбцията на перорално приет витамин В12. Това трябва да се има в предвид при пациенти с ниски базални нива на вит. В12, които са подложени на продължително лечение с омепразол.

Съществуват противоречиви данни относно взаимодействието между омепразол и циклоспорин. Поради това плазмените нива на циклоспорин трябва да се мониторират при пациенти получаващи омепразол, поради възможността за повишаване на циклоспориновите нива.



Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на омепразол:

Лекарствени продукти, инхибитори на ензима СУР3А (протеазни инхибитори, кетоконазол, итраконазол) могат да предизвикат увеличаване на плазмената концентрация на омепразол.

При едновременно приложение на кларитромицин или еритромицин и омепразол, плазмените концентрации на омепразол се повишават.

Поради потенциално клинично значимо взаимодействие с продукти съдържащи жълт кантарион, те не бива да се използват едновременно с омепразол.

Не са установени взаимодействия между омепразол и антиациди, теофилин, кофеин, фенацетин, хинидин, лидокаин, естрадиол, амоксицилин, будезонид, метронидазол, пропранолол, метопролол или етанол.

Таблично представяне на клинично важните взаимодействия на омепразол:

Друг медикамент	Причина	Краен ефект
Atazanavir и ritonavir	Вероятно повишаване на стомашното рН	Намаляване на плазмените концентрации
Diazepam (и вероятно други бензодиазепини) R-Warfarin Phenytoin	Взаимодействие с Cytochrome P450 CYP 2C метаболизиращия ензим	Забавено елиминиране и повишени плазмени нива
Ketoconazole Itraconazole (и други с рН-зависима абсорбция)	Повишаване на стомашната рН	Намалена абсорбция
Digoxin	Повишаване на стомашната рН	Повишени плазмени концентрации, повишена бионаличност и удължен полуживот на omeprazole
Clarithromycin Roxithromycin (вероятно и други макролиди)	Промяна на стомашната рН и увреден чернодробен метаболизъм	Повишени плазмени концентрации, повишена бионаличност и удължен полуживот на omeprazole
Жълт кантарион	Индуцира едновременно Cytochrome P450 3A4-катализираното сулфоксиране и 2C19-зависимото хидроксилиране на омепразол	Понижени плазмени нива
Alcohol Amoxicillin Budesonide Quinidine Caffeine Cyclosporin Diclofenac Oestradiol Lidocaine Metoprolol Metronidazole Naproxen Phenacetin Piroxicam Propranolol S-Warfarin Theophylline		Не повлияват на фармакокинетиката



4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Данните от предклинични и епидемиологични проучвания не са установили опасност при прилагане на омепразол по време на бременност и няма данни за токсичен или тератогенен ефект върху плода. Въпреки това този продукт трябва да се прилага по време на бременност само при необходимост и след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Кърмене:

Омепразол се отделя в кърмата. Въпреки, че не са установени нежелани ефекти върху новороденото при прилагане на терапевтични дози, не се препоръчва употребата на омепразол по време на кърмене или ако това е наложително, кърменето трябва да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено лечението с омепразол се понася добре.

Наблюдаваните нежелани реакции са представени според честотата на тяхната поява: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), не чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, диария, флатуленция (възможно с абноминални болки), повръщане, констипация. В повечето случаи тези симптоми изчезват в хода на продължаващото лечение.

Редки: обратимо кафяво-черно оцветяване на езика, когато се използва едновременно с кларитромицин; бенигни гландуларни кисти. И двете състояния са обратими след прекратяване на лечението.

Много редки: сухота в устата, стоматит, кандидоза, панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения:

Не чести: промени в стойностите на чернодробните ензими, които обикновено са обратими след прекратяване на лечението.

Много редки: хепатит със или без жълтеница, чернодробна недостатъчност и чернодробна енцефалопатия при пациенти с предшестващо тежко чернодробно заболяване.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: хипохромна микроцитна анемия при деца.

Много редки: обратими промени в броя на кръвните клетки (тромбоцитопения, левкопения, панцитопения, агранулоцитоза).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Не чести: пруритус, обрив, алоpecia, еритема мултиформе, фоточувствителност и повишена потливост.

Много редки: синдром на Stevens–Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Много редки: интерстициален нефрит.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, сънливост, вертиго, сомнолентност и нарушения на съня, които обикновено отслабват в хода на продължаващото лечение.



Редки: парестезии. Обърканост и халюцинации, предимно наблюдаващи се при тежко увредени или възрастни пациенти.

Много редки: възбуденост или депресивни реакции, предимно наблюдаващи се при тежко увредени или възрастни пациенти.

Нарушения на сензорните органи:

Не чести: зрителни нарушения (замъглено или нарушено виждане), обикновено обратими след прекратяване на лечението. Нарушения на вкуса и слуха (напр. тинитус).

Има съобщения за редки случаи на необратимо нарушение на зрението при много тежко увредени пациенти, лекувани с интравенозно приложение на омепразол, особено когато е бил прилаган във високи дози. Въпреки това не е била установена причинно-следствена връзка с медикамента.

Нарушения на имунната система:

Много редки: уртикария, ангионевротичен оток, бронхоспазъм и анафилактичен шок, както и треска и алергичен васкулит в единични случаи.

Други нежелани ефекти:

Не чести: периферен оток (спадат след прекратяване на лечението).

Много редки: хипонатриемия, гинекомастия, импотентност.

Общи нарушения:

Не чести: неразположение.

Редки: потене

4.9. Предозиране

При предозиране могат да се наблюдават следните симптоми: замъглено виждане, обърканост, сънливост, сухота в устата, главоболие, обща отпадналост, гадене, повръщане, диария, тахикардия.

При прояви на предозиране е необходимо незабавното спиране приложението на продукта. Поради липсата на специфичен антидот лечението е симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - A02B C 01

Omeprazole има бърз ефект, като предизвиква обратимо понижаване на киселинната секреция при еднократно дневно приложение. Omeprazole инхибира ензима H^+/K^+ -АТФ-аза, локализиран в апикалната мембрана на секреторните каналчета на париеталните клетки. По този начин блокира крайната фаза на базалната и стимулираната от храна, хистамин, пентагастрин и ацетилхолин секреция на солна киселина. Освободената в киселата среда на жлезния канал на париеталната клетка активна молекула на сулфенамид взаимодейства пряко с протонната помпа, която се намира в апикално разположената клетъчна мембрана. Чрез образуване на дисулфидни мостове между сулфенамида и ензима се инактивира функцията на протонната помпа.

Венозно приложението на omeprazole осигурява дозозависимо потискане на стомашната киселинна секреция, като води до бързо намаляване на последната със средно понижаване от около 90% за 24 часа при пациенти с дуоденална язва. За незабавно постигане на подобно намаляване на стомашната киселинност, както при многократно перорално приложение се препоръчва първа венозна доза от 40 mg.



5.2. Фармакокинетични свойства

Разпределение:

Обемът на разпределение на omeprazole при здрави хора е приблизително 0.3 L/kg, като подобни стойности са установени и при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти в напреднала възраст и при такива с чернодробна недостатъчност обемът на разпределение е малко по-нисък. Свързването на omeprazole с плазмените протеини е около 95%.

Метаболизъм и екскреция:

Средният полуживот на крайната фаза на кривата плазмена концентрация/време след венозно приложение на omeprazole е приблизително 40 min, а общият плазмен клирънс е 0.3 до 0.6 L/min. Не се наблюдава промяна в полуживота по време на лечението.

Omeprazole се метаболизира напълно от системата цитохром P450 (CYP), главно в черния дроб. Главната част на метаболизма му зависи от полиморфния специфичен изоензим CYP 2C19 (S-mephenytoin hydroxylase), отговорен за образуването на hydroxymeprazole, основният метаболит в плазмата. Нито един от метаболитите не повлиява върху стомашната киселинна секреция.

Почти 80% от венозно приложените omeprazole се екскретират като метаболити в урината, а останалата част се открива в изпражненията, като произхожда основно от жлъчната секреция.

Елиминирането на omeprazole не се променя при пациенти с увредена бъбречна функция. Елиминационният полуживот е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция, но omeprazole не показва тенденция за кумулиране при орално еднократно дневно дозиране.

5.3. Предклинични данни за безопасност

5.3.1. Остра токсичност

LD₅₀ при венозно приложение: мишки 0.08 g/kg; плъхове >0.05 g/kg.

LD₅₀ при орално приложение: мишки >4.0 g/kg; плъхове >4.0 g/kg.

5.3.2. Подостра и хронична токсичност

При изпитване на подостра и хронична токсичност при кучета хистопатологично се наблюдава реверзибилна атрофия на стомашните епителни мукозни клетки и слаба, но значима хиперплазия на аргирофилните ендокринни клетки /ECL/.

Опитите за подостра и хронична токсичност у плъхове при перорално и интравенозно приложение за 3, 6 и 24 месеца показват, че не се предизвиква смъртност. При животните, третирани с най-високата доза се наблюдава намаление на концентрацията на глюкозата в кръвта, слабо намаление на теглото, слабо намаление на броя на червените кръвни клетки и хемоглобиновата концентрация и увеличение на теглото на бъбреците и черния дроб. В стомаха, само при най-високите дози, се намира хипертрофия на стомашната мукоза с увеличение на гънките, увеличение на жлезите и мукозната секреция. При токсичните дози се наблюдават поведенчески промени, като седация, птоза, конвулсии, намалена двигателна активност, повишена телесна температура, повишена дихателна честота, задълбочаване на дишането.

5.3.3. Канцерогенност, тератогенност, мутагенност и нарушения във фертилитета

При проучвания за канцерогенност при плъхове, omeprazole в дневни дози от 3.4; 13.8; 44.0 и 140.8 mg/kg/дневно (около 0.5 до 28.5 пъти над човешката доза от 40 mg/дневно, на база телесна повърхност) предизвиква дозозависима поява на стомашни ECL клетъчни карциноиди, както при плъховете от мъжки пол, така и при



тези от женски пол. Тези промени са резултат на продължителната хипергастринемия, вторично появила се в резултат на киселинната инхибиция, а не от директното действие на лекарствения продукт.

У кучета след едногодишно третиране с висока доза omeprazole се наблюдава слабо увеличение на ECL клетки. По теста на Ames, микронуклеарния тест у мишки и миши лимфомен тест, omeprazole няма мутагенен потенциал.

Omeprazole, прилаган перорално в дози до 138.0 mg/kg/дневно (около 28 пъти надвишаващи човешката доза от 40 mg/дневно, на база телесна повърхност) не показва никакво въздействие върху фертилитета и репродуктивността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Динатриев едетат

Натриев хидроксид

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 (две) години от датата на производство.

Да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение

Флаконите Ulcorgol 40 mg прах за инфузионен разтвор, трябва да се съхраняват на защитено от светлина място (в картонена кутия), при температура под 30°C.

Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 6 часа.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

15 ml флакони от безцветно силикатно стъкло с хлорбутилова запушалка и капачка от две части - алуминиева обкатка и пластмасово капаче.

По 5 флакона в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-13748/07.07.2006 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

07.07.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември 2008 г.

