

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОМЕПРАЗОЛ-ДАРНИЦЯ (OMEPRAZOLE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: omeprazole;

1 капсула містить омепразолу пелети (у перерахуванні на омепразол) 20 мг;

допоміжні речовини: маніт (E 421), гіпромелоза, метакрилатного сополімеру дисперсія, натрію лаурилсульфат, натрію гідрофосфат безводний, діетилфталат, сахароза, титану діоксид (E 171), повідон, кальцію карбонат, тальк, полісорбат-80, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Капсули. Капсули містять пелети.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з темно-червоним непрозорим корпусом і непрозорою кришечкою темно-сірого або чорного кольору, що містять гранули сферичної форми від білого до білого з кремуватим-рожевим відтінком кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса. Код АТХ А02В С01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Омепразол – противиразковий антисекреторний лікарський засіб. Він легко проникає у парієтальні клітини слизової оболонки шлунка, концентрується у них і активується при кислому значенні рН. Активний метаболіт – сульфенамід – пригнічує H^+ , K^+ -АТФ-азу секреторної мембрани парієтальних клітин (протонний насос), припиняючи вихід іонів водню у порожнину шлунка та блокує кінцеву стадію секреції соляної кислоти. Дозозалежно зменшує рівень базальної та стимульованої секреції, загальний об'єм шлункової секреції і виділення пепсину. Ефективно пригнічує як нічну, так і денну продукцію соляної кислоти.

Виявляє бактерицидний ефект на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Ерадикація *H. pylori* при одночасному застосуванні омепразолу та антибіотиків дає змогу швидко купірувати симптоми захворювання, досягти високого ступеня загоювання ураженої слизової та стійкої тривалої ремісії, зменшує імовірність розвитку кровотечі з травного тракту.

При рефлюкському виразковому езофагіті нормалізація кислотної експозиції у стравоході та підтримання внутрішньошлункового рН > 4,0 протягом 24 годин зі зменшенням руйнівних властивостей вмісту шлунка (гальмування переходу пепсиногену у пепсин) сприяє послабленню симптоматики і повному загоюванню ушкоджень стравоходу (рівень загоювання перевищує 90 %). Високоефективний при лікуванні тяжких і ускладнених форм ерозивного та виразкового езофагіту, резистентних до H_2 -блокаторів гістамінових рецепторів. Тривала підтримуюча терапія запобігає рецидивам рефлюксного езофагіту і зменшує ризик розвитку ускладнень.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо лікарський засіб швидко та в значній кількості всмоктується з травного тракту, однак біодоступність становить не більше 50-55 % (ефект «першого проходження» через печінку). Зв'язування з білками плазми крові (альбумін та кислий альфа₁-глікопротеїн) дуже високе – 95 %.

Після одноразового застосування 20 мг омепразолу пригнічення шлункової секреції настає протягом першої години, досягає максимуму через 2 години та продовжується приблизно 24 години, прояви ефекту залежать від дози. Здатність парієтальних клітин продукувати соляну кислоту відновлюється протягом 3-5 днів після завершення терапії.

Лікарський засіб трансформується у печінці з утворенням не менше 6 метаболітів, що характеризуються практичною відсутністю антисекреторної активності.

Екскретується в основному нирками у вигляді метаболітів (72-80 %) та через кишечник

(18-23 %). Період напіввиведення становить 0,5-1 годину (при нормальній функції печінки) або 3 години (при хронічних захворюваннях печінки).

У пацієнтів літнього віку можливе незначне підвищення біодоступності і зменшення швидкості виведення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Доброякісна виразка шлунка і виразка дванадцятипалої кишки, у т.ч. пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних засобів; ерадикація *Helicobacter pylori* (у складі комбінованої терапії з антибактеріальними засобами); гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; профілактика аспірації кислотного вмісту шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона; послаблення симптомів кислотозалежної диспепсії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до омепразолу, до заміщених бензімідазолів або до інших компонентів лікарського засобу. Омепразол, як і інші інгібітори протонного насоса, не слід приймати разом із нелфінавіром та атазанавіром.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив омепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від рН шлунка.

Пригнічення шлункової секреції під час лікування омепразолом та іншими лікарськими засобами з групи ІПН (інгібітори протонного насоса) може знижувати або підвищувати абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від рН шлунка. Як і у випадку з іншими лікарськими

засобами, що зменшують внутрішньошлункову кислотність, абсорбція таких лікарських засобів як кетоназол, ітраконазол, а також ерлотиніб може зменшуватися, тоді як всмоктування таких лікарських засобів як дигоксин може підвищуватися під час лікування омепразолом. Одночасне застосування омепразолу (20 мг/добу) та дигоксину у здорових добровольців підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % (у двох із десяти досліджуваних осіб – до 30 %).

Нелфінавір, атазанавір.

Плазмові рівні нелфінавіру та атазанавіру знижуються при одночасному застосуванні з омепразолом.

Одночасне застосування омепразолу і нелфінавіру протипоказане. Одночасне застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) знижувало середню експозицію нелфінавіру приблизно на 40 %, а середня експозиція фармакологічно активного метаболіту М8 знижувалася приблизно на 75-90 %. Взаємодія також може бути зумовлена пригніченням активності CYP2C19.

Одночасне застосування омепразолу з атазанавіром не рекомендується. Одночасне застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) та атазанавіру у дозі 300 мг/ритонавіру у дозі 100 мг у здорових добровольців призводило до зниження на 75 % експозиції атазанавіру. Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало вплив омепразолу на експозицію атазанавіру. Одночасне застосування омепразолу (20 мг один раз на добу) з атазанавіром у дозі 400 мг/ритонавіром у дозі 100 мг у здорових добровольців призводило до зниження приблизно на 30 % експозиції атазанавіру порівняно з атазанавіром у дозі 300 мг/ритонавіром у дозі 100 мг 1 раз на добу.

Дигоксин.

Одночасне лікування омепразолом (20 мг/добу) та дигоксином у здорових добровольців збільшувало біодоступність дигоксину на 10 %. Рідко реєструвалися випадки токсичності, спричиненої застосуванням дигоксину. Проте слід дотримуватися обережності при призначенні високих доз омепразолу пацієнтам літнього віку. Необхідно посилити терапевтичний лікарський моніторинг дигоксину.

Клопідогрел.

У процесі проведення перехресного клінічного дослідження клопідогрел (навантажувальна доза- 300 мг, далі 75 мг/добу) у вигляді монотерапії та з омепразолом (80 мг одночасно з клопідогрелем) застосовували протягом 5 днів. При одночасному застосуванні клопідогрелу та омепразолу

експозиція активного метаболіту клопідогрелу знижувалася на 46 % (день 1) і на 42 % (день 5). Середнє пригнічення агрегації тромбоцитів знижувалося на 47 % (через 24 години) і на 30 % (день 5), коли клопідогрел та омепразол застосовували разом. У процесі проведення іншого дослідження було показано, що прийом клопідогрелу та омепразолу у різний час не перешкоджав їх взаємодії, що, імовірно, спричинено інгібуючим ефектом омепразолу на CYP2C19. Суперечливі дані щодо клінічних проявів цієї ФК/ФД взаємодії з точки зору основних серцево-судинних захворювань були зареєстровані у процесі проведення обсерваційних і клінічних досліджень.

Інші лікарські засоби.

Всмоктування посаконазолу, ерлотинібу, кетоназолу та ітраконазолу значно зменшується, отже, клінічна ефективність може послаблюватися. Слід уникати одночасного застосування лікарського засобу з посаконазолом та ерлотинібом.

Лікарські засоби, що метаболізуються з участю CYP2C19.

Омепразол є помірним інгібітором CYP2C19, основного ферменту, що метаболізує омепразол. Таким чином, метаболізм супутніх лікарських засобів, що також метаболізуються з участю CYP2C19, може зменшуватися, а системна експозиція цих засобів – збільшуватися. Прикладом таких лікарських засобів є R-варфарин та інші антагоністи вітаміну К, цилостазол, діазепам і фенітоїн.

У здорових добровольців відзначалася фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем (навантажувальна доза - 300 мг/добова підтримуюча доза - 75 мг) та омепразолом (80 мг/добу перорально, тобто доза, яка в 4 рази перевищує стандартну денну дозу), яка призводила до зменшення експозиції активного метаболіту клопідогрелу у середньому на 46 % та зменшення максимальної інгібуючої дії (АДФ-індукованої) агрегації тромбоцитів у середньому на 16 %. Клінічна значущість цієї взаємодії залишається невідомою. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування омепразолу і клопідогрелу.

Цилостазол.

У здорових добровольців введення омепразолу у дозі 40 мг підвищувало C_{max} та АUC цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.

Фенітоїн.

Моніторинг концентрації фенітоїну у плазмі крові рекомендується проводити протягом перших двох тижнів після початку лікування омепразолом та у випадку, якщо була проведена корекція дози фенітоїну, моніторинг та подальшу корекцію дози лікарського засобу необхідно проводити після закінчення лікування омепразолом.

Невідомий механізм.

Саквінавір.

Одночасне застосування омепразолу із саквінавіром/ритонавіром призводило до збільшення рівня саквінавіру у плазмі крові приблизно до 70 %, що асоціювалося з належною переносимістю у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Такролімус.

При одночасному застосуванні омепразолу повідомлялося про збільшення рівня такролімусу в сироватці крові. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну), і при необхідності відкоригувати дозування такролімусу.

Зафіксовано про підвищення рівня метотрексату у деяких пацієнтів при одночасному прийомі з інгібіторами протонного насоса. У разі необхідності застосування метотрексату у високих дозах слід розглянути питання про тимчасову відміну омепразолу.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику омепразолу.

Інгібітори CYP2C19 та/або CYP3A4.

Оскільки омепразол метаболізується за допомогою ферментів CYP2C19 та CYP3A4, лікарські засоби що, як відомо, пригнічують активність CYP2C19 або CYP3A4, або обох ферментів (наприклад, кларитроміцин та вориконазол), можуть призводити до зростання рівня омепразолу в сироватці крові у результаті уповільнення швидкості його метаболізму. Одночасне застосування вориконазолу призводило до більш ніж двократного зростання експозиції омепразолу. Оскільки високі дози омепразолу переносилися добре, корекція дози омепразолу, як правило, не потрібна. Однак слід розглянути питання про корекцію дози для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю та у випадку, якщо показане тривале лікування.

Омепразол частково метаболізується також CYP3A4, але не пригнічує цей фермент. Таким чином, омепразол не впливає на метаболізм лікарських

засобів, що метаболізуються CYP3A4, таких як циклоспорин, лідокаїн, хінідин, естрадіол, еритроміцин та будесонід.

Індуктори CYP2C19 та/або CYP3A4.

Лікарські засоби що, як відомо, індукують активність CYP2C19 або CYP3A4, або обох ферментів (наприклад, рифампіцин та звіробій), можуть призводити до зниження рівня омепразолу в сироватці крові у результаті прискорення швидкості його метаболізму.

Особливості застосування.

При виникненні у пацієнтів з виразкою шлунка або підозрою на виразку шлунка таких тривожних симптомів як значне зниження маси тіла, не обумовлене дієтою, часте блювання, дисфагія, блювання з домішками крові або мелена, слід виключити наявність злоякісного захворювання, оскільки прийом лікарського засобу може маскувати його симптоми і затримувати визначення діагнозу.

Одночасний прийом атазанавіру з інгібіторами протонного насоса протипоказаний.

Омепразол, як і інші кислото-інгібуючі речовини, може знижувати рівень абсорбції вітаміну B₁₂ (ціанкобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію. Це необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів із дефіцитом вітаміну B₁₂ або з ризиком зниження поглинання вітаміну B₁₂ під час довготривалої терапії. В окремих випадках може бути доцільним проведення контролю рівня вітаміну B₁₂ у плазмі крові.

Омепразол є інгібітором CYP2C19. На початку чи у кінці лікування омепразолом слід враховувати потенційну можливість взаємодії із засобами, що метаболізуються CYP2C19, наприклад з клопідогрелем.

Для лікування хронічних захворювань у дітей не слід застосовувати лікарський засіб довше, ніж рекомендовано.

Прийом інгібіторів протонного насоса може призводити до незначного підвищення ризику інфекційних захворювань травного тракту, викликаних такими збудниками як *Salmonella* та *Campylobacter*.

Під час довготривалої терапії, особливо у випадках, коли термін лікування перевищує 1 рік, пацієнтам слід перебувати під регулярним медичним наглядом та проводити лабораторне визначення вмісту магнію і кальцію у сироватці крові.

Є повідомлення про підвищення ризику розвитку гіпомагніемії при довготривалому застосуванні омепразолу (1 рік та більше) у звичайних дозах 20-40 мг на добу.

Після відміни лікарського засобу рівень сироваткового магнію повертався до нормальних значень. Для клінічної картини гіпомагніемії характерне: збільшення нервово-м'язової збудливості, яка проявляється спазмом м'язів кистей і стоп, руховим збудженням; тахікардією, аритмією серця, підвищенням артеріального тиску; дистрофічними розладами у вигляді трофічних ерозій і виразок шкіри. Критерій постановки діагнозу гіпомагніемії – зниження концентрації магнію у сироватці крові менше 1 мЕкв/л. Крім того, були виявлені випадки, коли гіпомагніемія призводила до розвитку гіпокальціємії, зумовленої пригніченням секреції паратгормону в умовах низького вмісту магнію в організмі. У деяких пацієнтів спостерігався тяжкий перебіг гіпокальціємії і гіпомагніемії, що супроводжувався розвитком судомного синдрому, порушенням ритму серця, тетанії, психічними порушеннями і важким блюванням, що призводило до погіршення електролітного балансу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Результати досліджень не виявили негативної дії омепразолу у період вагітності на здоров'я плода/новонародженої дитини. Лікарський засіб можна застосовувати у період вагітності, якщо, на думку лікаря, очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

Омепразол екскретується в незначній кількості у грудне молоко, але його вплив на дитину невідомий. Тому слід припинити годування груддю на період застосування лікарського засобу.

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

Вплив лікарського засобу на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами є малоймовірним, але слід враховувати можливість виникнення таких побічних реакцій як запаморочення та порушення зору.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо перед або під час вживання їжі, не розжовуючи та не пошкоджуючи капсулу, запиваючи невеликою кількістю рідини. Режим дозування залежить від виду та тяжкості захворювання і встановлюється лікарем індивідуально для кожного пацієнта.

Дорослі та діти старше 12 років.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки: добова доза – 1 капсула. Зазвичай курс лікування виразки дванадцятипалої кишки становить 4 тижні, виразки шлунка – 8 тижнів. У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 2 капсул.

Лікування та профілактика виразки дванадцятипалої кишки та шлунка, а також гастродуоденальної ерозії та диспептичних симптомів, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів: рекомендована добова доза становить 20 мг. Курс лікування – 4-8 тижнів.

Для ерадикації Helicobacter pylori: омепразол призначають у добовій дозі 40 мг (по 20 мг 2 рази на добу) у складі комплексної терапії за затвердженими міжнародними схемами:

«Потрійна» терапія при виразці дванадцятипалої кишки: протягом 1 тижня 2 рази на добу: амоксицилін 1 г і кларитроміцин 500 мг; протягом 1 тижня 2 рази на добу: кларитроміцин 250 мг і метронідазол 400 мг (або тинідазол 500 мг); протягом 1 тижня 3 рази на добу: амоксицилін 500 мг і метронідазол 400 мг.

«Подвійна» терапія при виразці дванадцятипалої кишки: протягом 2 тижнів 2 рази на добу: амоксицилін 750 мг-1 г; протягом 2 тижнів 3 рази на добу: кларитроміцин 500 мг.

«Подвійна» терапія при виразці шлунка: протягом 2 тижнів 2 рази на добу
амоксицилін
750 мг – 1 г.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: добова доза – 1 капсула, курс лікування – 4-8 тижнів. Хворим рефлюкс-езофагітом, резистентним до лікування, призначають по 2 капсули щоденно протягом 8 тижнів.

Профілактика аспірації кислотного вмісту шлунка: рекомендована доза омепразолу – 40 мг напередодні ввечері і 40 мг за 2-6 годин перед наркозом.

Синдром Золлінгера-Еллісона: початкова доза омепразолу, яку застосовують одноразово вранці, становить 60 мг/добу; у разі необхідності добову дозу збільшують до 80-120 мг. Дозу слід підбирати індивідуально

з урахуванням реакції організму. Якщо добова доза перевищує 80 мг, її необхідно розподілити на 2-3 прийоми.

Кислотозалежна диспепсія: добова доза становить 10-20 мг одноразово протягом 2-4 тижнів. Якщо через 4 тижні симптоми не зникають або швидко з'являються знову, необхідно переглянути діагноз пацієнта. У разі необхідності застосування омепразолу у разовій дозі менше 20 мг застосовують лікарський засіб із меншим вмістом діючої речовини.

Корекція дози омепразолу у людей літнього віку та в пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібна.

У хворих із порушеннями функції печінки максимальна добова доза омепразолу становить 20 мг.

Діти. У даній лікарській формі омепразол застосовують дітям віком від 5 років з масою тіла не менше 20 кг.

При рефлюкс-езофагіті курс лікування – 4-8 тижнів;

при симптоматичному лікуванні печії і регургітації соляної кислоти при гастроезофагеальній рефлюксійній хворобі – 2-4 тижні. Добова доза становить 20 мг, у разі необхідності добову дозу можна збільшити до 40 мг.

Якщо дитина не може проковтнути капсулу, її слід відкрити, а вміст змішати з невеликою кількістю яблучного соку або йогурту (приблизно у 10 мл). Необхідно простежити, щоб дитина проковтнула цю суміш негайно після приготування.

Можливе застосування омепразолу у складі комплексної терапії для ерадикації *Helicobacter pylori* дітям віком від 5 років, проте цю терапію слід проводити з особливою обережністю під ретельним наглядом лікаря. Курс лікування – 7 днів, при необхідності курс лікування продовжують до 14 днів.

Схема лікування:

- діти з масою тіла 30-40 кг: омепразол 20 мг, амоксицилін 750 мг, кларитроміцин 7,5 мг/кг маси тіла 2 рази на добу протягом 7 днів;
- діти з масою тіла більше 40 кг: омепразол 20 мг, амоксицилін 1 г, кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу протягом 7 днів.

Діти.

Лікарський засіб застосовують дітям віком старше 5 років за призначенням лікаря за показаннями рефлюкс-езофагіт і симптоматичне лікування печії та кислотної відрижки при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі та для лікування виразки дванадцятипалої кишки, обумовленої наявністю *H. pylori*, під контролем лікаря.

Передозування.

Відомі дуже обмежені дані щодо ефектів передозування омепразолу у людини. У літературі 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). Повідомлялося про нудоту, блювання, запаморочення, абдомінальний біль, діарею та головний біль. Також у поодиноких випадках повідомлялося про апатію, депресію і сплутаність свідомості.

Описані симптоми мають скороминучий характер. Швидкість виведення не змінюється (кінетика першого порядку) зі збільшенням дози.

Лікування. Специфічного антидоту немає. Погано виводиться за допомогою діалізу. Показано промивання шлунка, симптоматична та підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами є головний біль, абдомінальний біль, запор, діарея, здуття живота та нудота/блювання.

Для оцінки побічних реакцій використовуються наступні критерії оцінки частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не можна оцінити за відсутністю даних).

З боку органів зору: рідко – нечіткість зору, порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – вертиго.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко – бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – абдомінальний біль, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання; рідко – сухість у роті, стоматит, шлунково-кишковий кандидоз, мікроскопічний коліт.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто – підвищення активності печінкових ферментів; рідко – гепатит, що супроводжується або не супроводжується жовтяницею; дуже рідко – печінкова недостатність, енцефалопатія у хворих з відомими тяжкими порушеннями функції печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – інтерстиціальний нефрит.

З боку обміну речовин, метаболізму: рідко – гіпонатріємія; частота невідома – гіпомагніємія, гіпокальціємія.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезії, порушення сну, відчуття слабкості, сонливість; рідко – порушення смаку.

З боку психіки: нечасто – безсоння; рідко – тривожність, незначна дезорієнтація, депресія; дуже рідко – агресія, галюцинації.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія; дуже рідко – агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи: рідко – реакції підвищеної чутливості, такі як гарячка, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – дерматит, гіперемія, свербіж, висипання, кропив'янка; рідко – алопеція, фоточутливість; дуже рідко – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: рідко – артралгія, міалгія; дуже рідко – м'язова слабкість.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: дуже рідко – імпотенція, гінекомастія.

Інші: нечасто – нездужання, периферичні набряки; рідко – надмірна пітливість.

Профіль побічних явищ, що спостерігались у дітей, збігається із профілем у дорослих як при короткотривалій, так і при довготривалій терапії.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ОМЕПРАЗОЛ-ДАРНИЦА (OMEPRAZOLE-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: omeprazole;

1 капсула содержит омепразола пеллеты (в пересчете на омепразол) 20 мг;

вспомогательные вещества: маннит (E 421), гипромеллоза, метакрилатного сополимера дисперсия, натрия лаурилсульфат, натрия гидрофосфат безводный, диэтилфталат, сахароза, титана диоксид (E 171), повидон, кальция карбонат, тальк, полисорбат-80, натрия гидроксид.

Лекарственная форма. Капсулы. Капсулы содержат пеллеты.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы с темно-красным непрозрачным корпусом и непрозрачной крышечкой темно-серого или черного цвета, которые содержат гранулы сферической формы от белого до белого с кремовато-розовым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонного насоса. Код АТХ А02В С01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Омепразол – противоязвенное антисекреторное лекарственное средство. Он легко проникает в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрируется в них и активируется при кислом значении pH. Активный метаболит – сульфенамид – подавляет H^+ , K^+ -АТФ-азу секреторной мембраны париетальных клеток (протонный насос), прекращая выход ионов водорода в полость желудка и блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты. Дозозависимо уменьшает уровень базальной и стимулированной секреции, общий объем желудочной секреции и выделение пепсина. Эффективно подавляет как ночную, так и дневную продукцию соляной кислоты.

Оказывает бактерицидный эффект на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Эрадикация *H. pylori* при одновременном применении омепразола и антибиотиков позволяет быстро купировать симптомы заболевания, достичь высокой степени заживления пораженной слизистой и стойкой длительной ремиссии, уменьшает вероятность развития кровотечения из пищеварительного тракта.

При рефлюксном язвенном эзофагите нормализация кислотной экспозиции в пищеводе и поддержание внутрижелудочного pH > 4,0 в течение 24 часов с уменьшением разрушительных свойств содержимого желудка (торможение перехода пепсиногена в пепсин) способствует ослаблению симптоматики и полному заживлению повреждений пищевода (уровень заживления превышает 90 %). Высокоэффективен при лечении тяжелых и осложненных форм эрозивного и язвенного эзофагита, резистентных к H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов. Длительная поддерживающая терапия предотвращает рецидивы рефлюксного эзофагита и уменьшает риск развития осложнений.

Фармакокинетика.

После приема внутрь лекарственное средство быстро и в значительном количестве всасывается из пищеварительного тракта, однако биодоступность составляет не более 50-55 % (эффект «первого прохождения» через печень). Связывание с белками плазмы крови (альбумин и кислый альфа₁-гликопротеин) очень высокое – 95 %.

После однократного применения 20 мг омепразола угнетение желудочной секреции наступает в течение первого часа, достигает максимума через 2 часа и продолжается примерно 24 часа, проявление эффекта зависит от дозы. Способность париетальных клеток продуцировать соляную кислоту восстанавливается в течение 3-5 дней после завершения терапии.

Лекарственное средство трансформируется в печени с образованием не менее 6 метаболитов, характеризующихся практическим отсутствием антисекреторной активности.

Экскретируется в основном почками в виде метаболитов (72-80 %) и через кишечник (18-23 %). Период полувыведения составляет 0,5-1 час (при нормальной функции печени) или 3 часа (при хронических заболеваниях печени).

У пациентов пожилого возраста возможно незначительное повышение биодоступности и уменьшение скорости выведения.

Клинические характеристики.

Показания.

Доброкачественная язва желудка и язва двенадцатиперстной кишки, в т.ч. связанная с приемом нестероидных противовоспалительных средств; эрадикация *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии с антибактериальными средствами); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, профилактика аспирации кислотного содержимого желудка, синдром Золлингера-Эллисона; ослабление симптомов кислотозависимой диспепсии.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам или к другим компонентам лекарственного средства. Омепразол, как и другие ингибиторы протонного насоса, не следует принимать вместе с нелфинавиром и атазанавиром.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние омепразола на фармакокинетику других лекарственных средств.

Лекарственные средства, всасывание которых зависит от pH желудка.

Угнетение желудочной секреции во время лечения омепразолом и другими лекарственными средствами из группы ИПН (ингибиторы протонного насоса) может снижать или повышать абсорбцию

лекарственных средств, всасывание которых зависит от pH желудка. Как и в случае с другими лекарственными средствами, уменьшающими внутрижелудочную кислотность, абсорбция таких лекарственных средств как кетоконазол, итраконазол, а также эрлотиниб может уменьшаться, тогда как всасывание таких лекарственных средств как дигоксин может повышаться во время лечения омепразолом. Одновременное применение омепразола (20 мг/сутки) и дигоксина у здоровых добровольцев повышало биодоступность дигоксина на 10 % (в двух из десяти исследуемых лиц – до 30 %).

Нелфинавир, атазанавир.

Плазменные уровни нелфинавира и атазанавира снижаются при одновременном применении с омепразолом.

Одновременное применение омепразола и нелфинавира противопоказано. Одновременное применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) снижало среднюю экспозицию нелфинавира примерно на 40 %, а средняя экспозиция фармакологически активного метаболита М8 снижалась примерно на 75-90 %. Взаимодействие также может быть обусловлено угнетением активности CYP2C19.

Одновременное применение омепразола с атазанавиром не рекомендуется. Одновременное применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) и атазанавира в дозе 300 мг/ритонавира в дозе 100 мг у здоровых добровольцев приводило к снижению на 75 % экспозиции атазанавира. Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияние омепразола на экспозицию атазанавира. Одновременное применение омепразола (20 мг/сутки) с атазанавиром в дозе 400 мг/ритонавира в дозе 100 мг у здоровых добровольцев приводило к снижению приблизительно на 30 % экспозиции атазанавира по сравнению с атазанавиром в дозе 300 мг/ритонавира в дозе 100 мг 1 раз в сутки.

Дигоксин.

Одновременное лечение омепразолом (20 мг/сутки) и дигоксином у здоровых добровольцев увеличивало биодоступность дигоксина на 10 %. Редко регистрировались случаи токсичности, вызванные применением дигоксина. Однако следует соблюдать осторожность при назначении высоких доз омепразола пациентам пожилого возраста. Необходимо усилить терапевтический врачебный мониторинг дигоксина.

Клопидогрел.

В процессе проведения перекрестного клинического исследования клопидогрела (нагрузочная доза- 300 мг, далее 75 мг/сутки) в виде

монотерапии и с омепразолом (80 мг одновременно с клопидогрелом) применяли на протяжении 5 дней. При одновременном применении клопидогрела и омепразола экспозиция активного метаболита клопидогрела снижалась на 46 % (день 1) и на 42 % (день 5). Среднее угнетение агрегации тромбоцитов снижалась на 47 % (через 24 часа) и на 30 % (день 5), когда клопидогрел и омепразол применяли вместе. В процессе проведения другого исследования было показано, что прием клопидогрела и омепразола в разное время не препятствовал их взаимодействию, что, вероятно, спровоцировано ингибирующим эффектом омепразола на CYP2C19. Спорные данные касательно клинических проявлений этого ФК/ФД взаимодействия с точки зрения основных сердечно-сосудистых заболеваний были зарегистрированы в процессе проведения обсервационных и клинических исследований.

Другие лекарственные средства.

Всасывание посаконазола, эрлотиниба, кетоконазола и итраконазола значительно уменьшается, следовательно, клиническая эффективность может ослабевать. Следует избегать одновременного применения лекарственного средства с посаконазолом и эрлотинибом.

Лекарственные средства, которые метаболизируются с участием CYP2C19.

Омепразол является умеренным ингибитором CYP2C19, основного фермента, что метаболизирует омепразол. Таким образом, метаболизм сопутствующих лекарственных средств, что также метаболизируются с участием CYP2C19, может уменьшаться, а системная экспозиция этих средств – увеличиваться. Примером таких лекарственных средств является R-варфарин и другие антагонисты витамина К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

У здоровых добровольцев отмечалось фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза - 300 мг/суточная поддерживающая доза - 75 мг) и омепразолом (80 мг/сутки перорально, то есть доза, которая в 4 раза превышает стандартную суточную дозу), что приводила к уменьшению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 46 % и к уменьшению максимального ингибирующего действия (АДФ – индуцированной) агрегации тромбоцитов в среднем на 16 %. Клиническая значимость этого взаимодействия остается неизвестным. В качестве меры предосторожности необходимо избегать одновременного применения омепразола и клопидогрела.

Цилостазол.

В здоровых добровольцев введение омепразола в дозе 40 мг повышало C_{\max} и AUC цилостазола на 18 % и 26 % соответственно, а одного из его активных метаболитов – на 29 % и 69 % соответственно.

Фенитоин.

Мониторинг концентрации фенитоина в плазме крови рекомендуется проводить в течение первых двух недель после начала лечения омепразолом и в случае, если была проведена коррекция дозы фенитоина, мониторинг и последующую коррекцию дозы лекарственного средства необходимо проводить после окончания лечения омепразолом.

Неизвестный механизм.

Саквинавир.

Одновременное применение омепразола с саквинавиром/ритонавиром приводило к увеличению уровня саквинавира в плазме крови до 70 %, что ассоциировалось с надлежащей переносимостью у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Такролимус.

При одновременном применении омепразола сообщалось об увеличении уровня такролимуса в сыворотке крови. Нужно проводить усиленный мониторинг концентрации такролимуса, а также функции почек (клиренс креатинина) и при необходимости – откорректировать дозу такролимуса.

Сообщалось о повышении уровня метотрексата у некоторых пациентов при одновременном приеме с ингибиторами протонного насоса. В случае необходимости применения метотрексата в высоких дозах следует рассмотреть вопрос о временной отмене омепразола.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику омепразола.

Ингибиторы CYP2C19 и/или CYP3A4.

Поскольку омепразол метаболизируется с помощью ферментов CYP2C19 и CYP3A4, лекарственные средства, как известно, подавляют активность CYP2C19 или CYP3A4, или обоих ферментов (например, кларитромицин и вориконазол), могут приводить к росту уровня омепразола в сыворотке крови в результате замедления скорости его метаболизма. Одновременное применение вориконазола приводило к более чем двукратному росту

экспозиции омепразола. Поскольку высокие дозы омепразола переносились хорошо, коррекция дозы омепразола, как правило, не нужна. Однако следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и в случае, если показано длительное лечение.

Омепразол частично метаболизируется также CYP3A4, но не подавляет этот фермент. Таким образом, омепразол не влияет на метаболизм лекарственных средств, метаболизирующихся CYP3A4, таких как циклоспорин, лидокаин, хинидин, эстрадиол, эритромицин и будесонид.

Индукторы CYP2C19 и/или CYP3A4.

Лекарственные средства, как известно, индуцируют активность CYP2C19 или CYP3A4 или обоих ферментов (например, рифампицин и зверобой), могут приводить к снижению уровня омепразола в плазме крови в результате ускорения скорости его метаболизма.

Особенности применения.

При возникновении у пациентов с язвой желудка или подозрением на язву желудка таких тревожных симптомов как значительное снижение массы тела, не обусловленное диетой, частая рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена, следует исключить наличие злокачественного заболевания, поскольку прием лекарственного средства может маскировать его симптомы и задерживать определение диагноза.

Одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонного насоса противопоказан.

Омепразол, как и другие кислото-ингибирующие вещества, может снижать уровень абсорбции витамина B₁₂ (цианокобаламина) из-за гипо- или ахлоргидрии. Это необходимо учитывать при лечении пациентов с дефицитом витамина B₁₂ или с риском снижения поглощения витамина B₁₂ при длительной терапии. В некоторых случаях может быть целесообразным проведение контроля уровня витамина B₁₂ в плазме крови.

Омепразол является ингибитором CYP2C19. В начале или в конце лечения омепразолом следует учитывать потенциальную возможность взаимодействия со средствами, которые метаболизируются CYP2C19, например с клопидогрелом.

Для лечения хронических заболеваний у детей не следует применять лекарственное средство дольше, чем рекомендовано.

Прием ингибиторов протонной помпы может приводить к незначительному повышению риска инфекционных заболеваний пищеварительного тракта, вызванных такими возбудителями как *Salmonella* и *Campylobacter*.

При длительной терапии, особенно в случаях, когда срок лечения превышает 1 год, пациентам следует находиться под регулярным контролем и проводить лабораторное определение содержания магния и кальция в сыворотке крови.

Имеются сообщения о повышении риска развития гипомагниемии при длительном применении омепразола (1 год и более) в обычных дозах 20-40 мг в сутки.

После отмены лекарственного средства уровень сывороточного магния возвращался к нормальным значениям. Для клинической картины гипомагниемии характерно: увеличение нервно-мышечной возбудимости, которая проявляется спазмом мышц кистей и стоп, двигательным возбуждением; тахикардией, аритмией сердца, повышением артериального давления; дистрофическими расстройствами в виде трофических эрозий и язв кожи. Критерий постановки диагноза гипомагниемии – снижение концентрации магния в сыворотке крови менее 1 мЭкв/л. Кроме того, были выявлены случаи, когда гипомагниемия приводила к развитию гипокальциемии, обусловленной подавлением секреции паратгормона в условиях низкого содержания магния в организме. У некоторых пациентов наблюдалось тяжелое течение гипокальциемии и гипомагниемии, сопровождающееся развитием судорожного синдрома, нарушением ритма сердца, тетании, психическими нарушениями и тяжелой рвотой, ведущей к ухудшению электролитного баланса.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Результаты исследований не выявили отрицательного действия омепразола в период беременности на здоровье плода/новорожденного. Лекарственное средство можно применять в период беременности, если, по мнению врача, ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Омепразол экскретируется в незначительном количестве в грудное молоко, но его влияние на ребенка неизвестно. Поэтому следует

прекратить кормление грудью на период применения лекарственного средства.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Влияние лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами маловероятно, но следует учитывать возможность возникновения таких побочных реакций как головокружение и нарушение зрения.

Способ применения и дозы.

Применяют внутрь перед или во время еды, не разжевывая и не повреждая капсулу, запивая небольшим количеством жидкости. Режим дозирования зависит от вида и тяжести заболевания и устанавливается индивидуально для каждого пациента.

Взрослые и дети старше 12 лет.

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки: суточная доза – 1 капсула. Обычно курс лечения язвы двенадцатиперстной кишки составляет 4 недели, язвы желудка – 8 недель. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 2 капсул.

Лечение и профилактика язвы двенадцатиперстной кишки и желудка, а также гастродуоденальной эрозии и диспептических симптомов, связанных с применением нестероидных противовоспалительных средств: рекомендуемая суточная доза составляет 20 мг. Курс лечения – 4–8 недель.

Для эрадикации Helicobacter pylori: омепразол назначают в суточной дозе 40 мг (по 20 мг 2 раза в день) в составе комплексной терапии по утвержденным международным схемам:

«Тройная» терапия при язве двенадцатиперстной кишки: в течение 1 недели 2 раза в сутки: амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг; в течение 1 недели 2 раза в сутки: кларитромицин 250 мг и метронидазол 400 мг (или тинидазол 500 мг); в течение 1 недели 3 раза в сутки: амоксициллин 500 мг и метронидазол 400 мг.

«Двойная» терапия при язве двенадцатиперстной кишки: в течение 2 недель 2 раза в сутки: амоксициллин 750 мг-1 г; в течение 2 недель 3 раза в сутки: кларитромицин 500 мг.

«Двойная» терапия при язве желудка: в течение 2 недель 2 раза в сутки амоксициллин 750 мг - 1 г.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: суточная доза – 1 капсула, курс лечения – 4-8 недель. Больным рефлюкс-эзофагитом, резистентным к лечению, назначают по 2 капсулы ежедневно в течение 8 недель.

Профилактика аспирации кислотного содержимого желудка: рекомендованная доза омепразола – 40 мг накануне вечером и 40 мг за 2-6 часов перед наркозом.

Синдром Золлингера-Эллисона: начальная доза омепразола, которую применяют однократно утром, равна 60 мг/сутки; при необходимости суточную дозу увеличивают до 80-120 мг. Дозу следует подбирать индивидуально с учетом реакции организма. Если суточная доза превышает 80 мг, ее необходимо разделить на 2-3 приема.

Кислотозависимая диспепсия: суточная доза составляет 10-20 мг однократно в течение 2-4 недель. Если через 4 недели симптомы не исчезают или быстро появляются вновь, необходимо пересмотреть диагноз пациента. При необходимости применения омепразола в разовой дозе менее 20 мг применяют лекарственное средство с меньшим содержанием действующего вещества.

Коррекция дозы омепразола у людей пожилого возраста и у пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

У больных с нарушениями функции печени максимальная суточная доза омепразола составляет 20 мг.

Дети. В данной лекарственной форме омепразол применяют детям от 5 лет с массой тела не менее 20 кг.

При рефлюкс-эзофагите курс лечения – 4-8 недель;

при симптоматическом лечении изжоги и регургитации соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 2-4 недели. Суточная доза составляет 20 мг, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 40 мг.

Если ребенок не может проглотить капсулу, ее следует открыть, а содержимое смешать с небольшим количеством яблочного сока или

йогурта (примерно в 10 мл). Необходимо проследить, чтобы ребенок проглотил эту смесь немедленно после приготовления.

Возможно применение омепразола в составе комплексной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori* детям от 5 лет, однако эту терапию следует проводить с особой осторожностью под тщательным наблюдением врача. Курс лечения – 7 дней, при необходимости курс лечения продолжают до 14 дней.

Схема лечения:

- дети с массой тела 30-40 кг: омепразол 20 мг, амоксициллин 750 мг, кларитромицин 7,5 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней;
- дети с массой тела более 40 кг: омепразол 20 мг, амоксициллин 1 г, кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Дети.

Лекарственное средство применяют детям старше 5 лет по назначению врача по показаниям рефлюкс-эзофагит и симптоматическое лечение изжоги и кислотной отрыжки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, обусловленной наличием *H. pylori*, под контролем врача.

Передозировка.

Известны очень ограниченные данные касательно эффектов передозировки омепразола у человека. В литературе были описаны дозировки до 560 мг омепразола и полученные единичные сообщения о достижении разовой пероральной дозы 2400 мг омепразола (в 120 раз выше обычной рекомендуемой клинической дозы). Сообщалось о тошноте, рвоте, головокружении, боли в животе, диарее и головной боли. Также в редких случаях сообщалось об апатии, депрессии и спутанность сознания.

Описанные симптомы имеют преходящий характер. Скорость вывода не меняется (кинетика первого порядка) с увеличением дозы.

Лечение. Специфического антидота нет. Плохо выводится с помощью диализа. Показано промывание желудка, симптоматическая и поддерживающая терапия.

Побочные реакции.

Наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль, абдоминальная боль, запор, диарея, вздутие живота и тошнота/рвота.

Для оценки побочных реакций используются следующие критерии оценки частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя оценить из-за отсутствия данных).

Со стороны органов зрения: редко – нечеткость зрения, нарушения зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: нечасто – вертиго.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – абдоминальная боль, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; редко – сухость во рту, стоматит, желудочно-кишечный кандидоз, микроскопический колит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности печеночных ферментов; редко – гепатит, сопровождающийся или не сопровождающийся желтухой; очень редко – печеночная недостаточность, энцефалопатия у больных с известными тяжелыми нарушениями функции печени.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: редко – гипонатриемия; частота неизвестна – гипомагниемия, гипокальциемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезии, нарушения сна, чувство слабости, сонливость; редко – нарушения вкуса.

Со стороны психики: часто – бессонница; редко – тревожность, незначительная дезориентация, депрессия; очень редко – агрессия, галлюцинации.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения, лейкопения; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции повышенной чувствительности, такие как лихорадка, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/шок.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – дерматит, гиперемия, зуд, сыпь, крапивница; редко – алопеция, фоточувствительность; очень редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: редко – артралгия, миалгия; очень редко – мышечная слабость.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: очень редко – импотенция, гинекомастия.

Другие: редко – недомогание, периферические отеки; редко – чрезмерная потливость.

Профиль побочных явлений, которые наблюдались у детей, совпадает с профилем у взрослых как при кратковременной, так и при длительной терапии.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.