

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

### **ОМЕПРАЗОЛ**

### **(ОМЕПРАЗОЛ)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* omeprazole;

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

*допоміжні речовини:* гранули (пелети) містять: маніт (E 421); сахарозу; натрію додецилсульфат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; кальцію карбонат (E 170); гіпромелозу; спирт цетиловий; титану діоксид (E 171); натрію метилпарабен (E 219); натрію пропілпарабен (E 217);

*склад оболонки капсули:* желатин, титану діоксид (E 171), еритрозин (E 127), патентований синій V (E 131).

#### **Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули № 2. Корпус і кришечка капсули синього кольору. Вміст капсул – гранули (пелети) від білого до майже білого кольору, сферичної форми.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Омепразол, рацемічна суміш двох енантіомерів, знижує секрецію кислоти шлункового соку завдяки цільовому механізму дії. Це специфічний інгібітор шлункового протонного насоса у паріетальних клітинах. Він швидко діє та спричиняє контроль над пригніченням секреції кислоти шлункового соку при дозуванні 1 раз на добу.

Омепразол – це слабка основа, яка концентрується та перетворюється в активну форму у кислому середовищі внутрішньоклітинних каналців у парієтальних клітинах, де вона пригнічує фермент  $H^+K^+$ -АТФ-азу – кислотний насос. Такий вплив на кінцеву стадію процесу утворення кислоти шлункового соку є залежним від дози та забезпечує високоефективне пригнічення як базальної, так і стимульованої секреції кислоти незалежно від природи стимулу.

Фармакодинамічні ефекти. Усі фармакодинамічні ефекти, що спостерігаються, можна пояснити впливом омепразолу на секрецію кислоти.

*Вплив на секрецію кислоти шлункового соку.*

Пероральне дозування 20 мг омепразолу 1 раз на добу спричиняє швидке та ефективно пригнічення денної та нічної секреції кислоти шлункового соку, максимальний ефект досягається протягом 4 днів лікування. У пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки середнє зниження кислотності шлунка приблизно на 80 % відбувається протягом 24 годин після прийому 20 мг омепразолу, середнє зниження пікового викиду кислоти після стимуляції пентагастрину становить близько 70 % через 24 години після прийому омепразолу.

Пероральне дозування 20 мг омепразолу підтримує у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки внутрішньошлунковий  $pH \geq 3$  протягом середнього часу 17 годин з 24-годинного періоду. Унаслідок зниженої секреції кислоти та внутрішньошлункової кислотності, залежно від дози, омепразол знижує/нормалізує кислотну експозицію стравоходу у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. Пригнічення секреції кислоти асоціюється з площею кривої «концентрація у плазмі – час» (AUC) омепразолу, а не з дійсною концентрацією у плазмі в даний час.

Під час лікування омепразолом не спостерігалось жодної тахіфілаксії.

*Вплив на Helicobacter pylori (H. pylori).*

Пептична виразка асоціюється з *H. pylori*, включаючи виразку дванадцятипалої кишки та виразку шлунка. *H. pylori* розглядається як головний вирішальний фактор у розвитку гастриту. *H. pylori* разом з кислотою шлункового соку є головними факторами у розвитку пептичної виразкової хвороби. *H. pylori* є основним фактором у розвитку атрофічного гастриту, який асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку шлунка.

Зниження  $pH$  при застосуванні омепразолу та протимікробних засобів пов'язане зі швидким послабленням симптомів, з високим відсотком загоєння будь-яких уражень слизової оболонки та з довготривалою ремісією пептичної виразкової хвороби.

*Інші ефекти, пов'язані з пригніченням кислоти.*

Протягом довготривалого лікування повідомлялося про дещо підвищену частоту появи у шлунку грандулярних кіст. Ці зміни є фізіологічним наслідком наявного пригнічення секреції кислоти, кісти є доброякісними та, як виявляється, зворотними.

Зниження кислотності у шлунку за допомогою будь-яких засобів, включаючи інгібітори протонного насоса, збільшує кількість бактерій у шлунку, які в нормі присутні у шлунково-кишковому тракті. Лікування препаратами, що знижують кислотність, може призвести до дещо підвищеного ризику шлунково-кишкових інфекцій, наприклад, спричинених *Salmonella* та *Campylobacter*.

Застосування у педіатрії.

У неконтрольованому дослідженні з участю дітей (віком від 1 до 16 років) з тяжким ерозивним езофагітом, омепразол у дозах 0,7-1,4 мг/кг покращив рівень езофагіту у 90 % випадків та значно зменшив симптоми рефлюксу. У сліпому дослідженні без порівняльного препарату дітей віком від 0 до 24 місяців зі встановленим діагнозом гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба лікували дозами 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг та 1,5 мг/кг омепразолу. Частота появи епізодів блювання/зригування зменшилась на 50 % після 8 тижнів лікування незалежно від дози.

*Ерадикація бактерії *H. pylori* у дітей.*

У рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні (дослідження Héliot) був зроблений висновок, що омепразол у комбінації з двома антибіотиками (амоксициліном та кларитроміцином) був безпечним та ефективним у лікуванні інфекції, спричиненої *H. pylori* у дітей віком від 4 років та з гастритом: швидкість знищення *H. pylori*: 74,2 % (23/31 пацієнт) у групі прийому омепразолу+амоксицилін+кларитроміцин, порівняно з 9,4 % (3/32 пацієнти) у групі прийому амоксициліну+кларитроміцин. Однак не було жодного доказу клінічної користі, що була продемонстрована щодо диспепсичних симптомів. Це дослідження не охоплює інформації про дітей віком до 4 років.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція. Абсорбція омепразолу є швидкою, з піковими рівнями у плазмі крові приблизно через 1-2 години після прийому дози. Абсорбція омепразолу відбувається у тонкій кишці та зазвичай завершується за 3-6 годин. Супутній прийом їжі не має жодного впливу на біодоступність. Системна доступність (біодоступність) омепразолу з однократної пероральної дози омепразолу становить приблизно 40 %. Після

повторного введення 1 раз на добу біодоступність збільшується приблизно до 60 %.

Розподіл. Уявний об'єм розподілу у здорових людей становить приблизно 0,3 л/кг ваги тіла. Зв'язування омепразолу з білками плазми крові становить 97 %.

Метаболізм. Омепразол повністю метаболізується системою цитохрому P450. Більша частина метаболізму омепразолу залежить від CYP2C19, який відповідає за утворення гідроксіомепразолу, основного метаболіту у плазмі крові. Частина, що залишилась, залежить від іншої специфічної ізоформи, CYP3A4, відповідальної за утворення сульфону омепразолу. Оскільки омепразол конкурентно інгібує CYP2C19, існує ризик метаболічної взаємодії між омепразолом та іншими речовинами, метаболізм яких пов'язаний з CYP2C19. Однак через низьку спорідненість із CYP3A4 омепразол не має жодного потенціалу для пригнічення метаболізму інших субстратів CYP3A4. Крім того, омепразол не має пригнічувального впливу на основні ферменти CYP.

Приблизно 3 % білошкірої популяції та 15-20 % азіатських популяцій немає функціонального ферменту CYP2C19. У таких осіб метаболізм омепразолу, імовірно, головним чином каталізується CYP3A4. Після повторного введення 1 раз на добу 20 мг омепразолу середня AUC була у 5-10 разів більша у повільних метаболізаторів, ніж у осіб, які мають функціональний фермент CYP2C19 (швидкі метаболізатори). Середні пікові концентрації у плазмі крові були також вищі у 3-5 разів. Ці результати не впливають на вибір режиму дозування омепразолу.

Виведення. Кінцевий період напіввиведення омепразолу з плазми крові становить зазвичай менше 1 години як після одноразового, так і після повторних доз. Омепразол повністю виводиться з плазми крові у проміжках між прийомами препарату без тенденції до кумуляції після прийому одноразової добової дози. Приблизно 80 % пероральної дози омепразолу виводиться у вигляді метаболітів із сечею, а решта – з фекаліями, головним чином з секрецією жовчі.

При повторному дозуванні збільшується AUC омепразолу. Це збільшення залежить від дози та призводить до нелінійного взаємозв'язку між дозою і AUC після повторного дозування. Така залежність від часу та дози пов'язана зі зниженням передсистемного метаболізму та системного кліренсу, можливо, спричиненого пригніченням ферменту CYP2C19 омепразолом та/або його метаболітами (наприклад, сульфону).

Не було виявлено, що метаболіт має будь-який вплив на секрецію кислоти шлункового соку.

Особливі популяції. *Порушення функції печінки.* У пацієнтів із порушенням функції печінки змінюється метаболізм омепразолу, призводячи до

збільшення AUC. Омепразол не продемонстрував жодної тенденції до акумуляції при дозуванні 1 раз на добу.

*Порушення функції нирок.* Фармакокінетика омепразолу, включаючи системну біодоступність та швидкість виведення, не змінюється у пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

*Пацієнти літнього віку.* Швидкість метаболізму омепразолу дещо знижена у пацієнтів літнього віку (75-79 років).

*Діти.* Під час лікування рекомендованими дозами у дітей віком від 1 року були отримані концентрації у плазмі крові, подібні до концентрацій у дорослих. У дітей віком до 6 місяців кліренс омепразолу є низьким через низьку здатність перетворювати омепразол.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### У дорослих:

- лікування та профілактика рецидивів виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, у тому числі пов'язаних із прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ);
- ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептичній виразці у комбінації з відповідними антибіотиками;
- лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, у т.ч. рефлюкс-езофагіту;
- лікування синдрому Золлінгера-Еллісона.

#### У дітей:

*діти віком від 1 року та масою тіла  $\geq 10$  кг:*

- лікування рефлюкс-езофагіту;
- симптоматичне лікування печії та кислотної регургітації при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі.

*Діти віком від 4 років:*

- у комбінації з антибіотиками лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої *H. pylori*.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до омепразолу, заміщених бензімідазолів або до будь-якої допоміжної речовини. Омепразол, як і інші інгібітори протонного насоса (ІПН), не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**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 препаратами з групи ІПН може знижувати або підвищувати абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від рН шлунка.

*Нелфінавір, атазанавір.*

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

Одночасне застосування омепразолу і нелфінавіру протипоказане. Одночасне призначення 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 1 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 на 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.

#### *Клопідогрель.*

У здорових добровольців відзначалася фармакокінетична (ФК)/фармакодинамічна (ФД) взаємодія між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг/добова підтримуюча доза 75 мг) та омепразолом (80 мг на добу перорально, тобто доза, яка в 4 рази перевищує стандартну денну дозу), що призводила до зменшення експозиції активного метаболіту клопідогрелю у середньому на 46 % та зменшення максимальної інгібуючої дії (АДФ-індукованої) агрегації тромбоцитів у середньому на 16 %. Суперечливі дані щодо клінічних проявів цієї ФК/ФД взаємодії з точки зору основних серцево-судинних захворювань були зареєстровані у ході проведення обсерваційних і клінічних досліджень. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування омепразолу і клопідогрелю.

#### *Інші лікарські засоби.*

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

#### *Лікарські засоби, що метаболізуються з участю CYP2C19.*

Омепразол чинить помірну інгібуючу дію на CYP2C19 (основний фермент, який відповідає за метаболізм омепразолу. Таким чином, метаболізм супутніх лікарських засобів, що також метаболізуються з участю CYP2C19, може зменшуватися, а системна експозиція цих засобів – збільшуватися. Прикладом таких препаратів є R-варфарин та інші антагоністи вітаміну К, цилостазол, діазепам і фенітоїн.

#### *Цилостазол.*

У здорових добровольців застосування омепразолу у дозі 40 мг підвищувало C<sub>max</sub> та AUC 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 препарату необхідно проводити після закінчення лікування омепразолом.

#### *Невідомий механізм.*



### *Саквінавір.*

Одночасне застосування омепразолу з саквінавіром/ритонавіром призводило до збільшення рівнів 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.

### *Метотрексат.*

Повідомлялося 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, препарати що, як відомо, пригнічують активність CYP2C19 або CYP3A4 (такі як кларитроміцин та вориконазол), можуть призводити до зростання рівнів омепразолу у сироватці крові у результаті уповільнення швидкості його метаболізму. Одночасне застосування вориконазолу призводило до більш ніж дворазового 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 довготривалого лікування.

Омепразол частково метаболізується також CYP3A4, але не пригнічує цей фермент. Таким чином, омепразол не впливає на метаболізм препаратів, що метаболізуються CYP3A4, таких як циклоспорин, лідокаїн, хінідин, естрадіол, еритроміцин та будесонід.

#### *Індуктори CYP2C19 та/або CYP3A4.*

Препарати що, як відомо, індують активність CYP2C19 або CYP3A4, або обох ферментів (такі як рифампіцин та звіробій), можуть призводити до зниження рівнів омепразолу в сироватці крові у результаті прискорення швидкості його метаболізму.



### **Особливості застосування.**

При наявності будь-якого небезпечного симптому (наприклад, значна втрата маси тіла, не зумовлена дієтою; часте блювання; дисфагія; блювання з домішками крові або мелена) і коли є діагностована виразка шлунка або підозра на її наявність, слід виключити злоякісне захворювання, оскільки прийом препарату може маскувати його симптоми та затримувати визначення правильного діагнозу.

Одночасне застосування атазанавіру з інгібіторами протонного насоса не рекомендується. Якщо комбінації атазанавіру з інгібітором протонного насоса не можна уникнути, рекомендується ретельний клінічний моніторинг (наприклад, вірусне навантаження) у поєднанні зі збільшенням дози атазанавіру до 400 мг на 100 мг ритонавіру; доза омепразолу не повинна перевищувати 20 мг.

Омепразол, як і всі лікарські засоби, що пригнічують секрецію соляної кислоти шлункового соку, може зменшити всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> (ціанокобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію. Це слід враховувати пацієнтам з низькою масою тіла або факторами ризику щодо зниження всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> при довготривалій терапії.

Омепразол є інгібітором CYP2C19. На початку або при завершенні лікування омепразолом необхідно розглянути можливість взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються з участю CYP2C19. Взаємодія спостерігається між клопідогрелем та омепразолом. Клінічна значущість цієї взаємодії залишається незрозумілою. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування омепразолу і клопідогрелю.

У хворих, які приймали інгібітори протонного насоса, включаючи омепразол, упродовж щонайменше трьох місяців виникала тяжка гіпомагніємія (у більшості випадків гіпомагніємії хворі застосовували препарат близько року). Гіпомагніємію можна запідозрити за такими серйозними проявами як втомлюваність, судоми, делірій, запаморочення, шлуночкова аритмія. Однак слід мати на увазі, що у ряді випадків прояви можуть бути замасковані, що перешкоджає вчасному розпізнаванню такого ускладнення. У більшості хворих прояви гіпомагніємії зникають та стан нормалізується після застосування препаратів магнію та відміни інгібіторів протонного насоса.

Лікування інгібіторами протонного насоса може призвести до дещо підвищеного ризику розвитку інфекцій шлунково-кишкового тракту, спричинених *Salmonella* та *Campylobacter*.

Пацієнти, яким планується тривале застосування інгібіторів протонної помпи або сумісне застосування дигоксину, або інших лікарських засобів, які можуть спричинити зменшення вмісту магнію (наприклад діуретиків), необхідно визначати концентрацію магнію у сировотці крові до початку

застосування інгібіторів протонної помпи та періодично протягом лікування.

Інгібітори протонної помпи, особливо при застосуванні у високих дозах та протягом тривалого часу (> 1 року), можуть дещо підвищити ризик переломів хребта, кісток зап'ястка та стегна, особливо у людей літнього віку та при наявності сприяючих факторів.

Згідно з дослідженнями інгібітори протонної помпи можуть підвищити загальний ризик переломів на 10-40 %. Частково це збільшення ризику може бути пов'язано з іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати допомогу відповідно до діючих клінічних рекомендацій та повинні мати адекватне споживання вітаміну D і кальцію.

#### Вплив на результати лабораторних досліджень.

При застосуванні омепразолу можливе підвищення концентрації хромограніну А (СgА). Підвищення концентрації СgА може впливати на результати обстежень для виявлення нейроендокринних пухлин. Для запобігання даного впливу необхідно тимчасово припинити прийом омепразолу за 5 днів до проведення дослідження концентрації СgА.

Деякі діти з хронічними захворюваннями потребують тривалого лікування, хоча таке лікування не рекомендовано.

Пацієнти, які застосовують препарат протягом тривалого періоду (особливо коли період лікування триває протягом більше 1 року) повинні знаходитись під регулярним медичним наглядом.

Препарат містить сахарозу, тому якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб містить натрію метилпарабен (Е 219) та натрію пропілпарабен (Е 217), які можуть спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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

##### *Вагітність*

Результати, отримані у ході трьох проспективних епідеміологічних досліджень (більше 1000 отриманих результатів), вказують на

відсутність небажаного впливу омепразолу на вагітність або здоров'я плода/новонародженого. Омепразол можна застосовувати у період вагітності.

#### *Годування груддю*

Омепразол проникає у грудне молоко, проте з малою імовірністю може впливати на дитину, якщо його застосовувати у терапевтичних дозах.

#### *Репродуктивна функція*

Пероральне застосування рацемічної суміші омепразолу при дослідженнях на тваринах не впливало на репродуктивну функцію.

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

Малоймовірно, що препарат впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами. Можуть спостерігатися такі небажані реакції на застосування препарату як запаморочення і порушення зору. Якщо такі розлади спостерігаються, пацієнти не повинні керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

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

##### Дозування для дорослих.

*Лікування та профілактика виразки дванадцятипалої кишки та доброякісної виразки шлунка, у тому числі пов'язаних з прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).*

Рекомендована доза для пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. У більшості пацієнтів виразка дванадцятипалої кишки загоюється протягом 2 тижнів. Для пацієнтів, у яких не відбувається повного загоєння після початкового курсу, рекомендується подальше лікування протягом 2 тижнів. У тяжких або рецидивуючих випадках рекомендується 40 мг омепразолу на добу і загоєння зазвичай досягається протягом 4 тижнів.

Для профілактики рецидиву виразки дванадцятипалої кишки у пацієнтів з негативним результатом тесту на *H. pylori* рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. Для деяких пацієнтів може бути

достатньою добова доза 10 мг\*. У випадку недостатньої терапії дозу можна підвищити до 40 мг.

При лікуванні виразки шлунка рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. У більшості пацієнтів виразка шлунка загоюється протягом 4 тижнів. Пацієнтам, у яких не відбувається повного загоєння після початкового курсу, рекомендовано подальше лікування протягом 4 тижнів. У тяжких або рецидивуючих випадках рекомендується 40 мг омепразолу на добу, і загоєння зазвичай досягається протягом 8 тижнів.

Для профілактики рецидиву у пацієнтів з виразкою шлунка та недостатньою реакцією у відповідь на лікування рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. При необхідності дозу можна збільшити до 40 мг 1 раз на добу.

Для лікування виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних лікарських засобів, рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. У більшості пацієнтів загоєння настає протягом 4 тижнів. Пацієнтам, у яких не відбувається повного загоєння після початкового курсу, рекомендовано подальше лікування протягом 4 тижнів.

Для профілактики виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних лікарських засобів, для пацієнтів, які мають підвищений ризик (вік >60 років, наявність у минулому виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, кровотечі у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту), рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу.

#### *Ерадикація *H. pylori* при пептичній виразці.*

Для ерадикації *H. pylori* при виборі антибактеріальних лікарських засобів слід враховувати індивідуальну переносимість препарату та дотримуватися відповідностей національним, регіональним і місцевим особливостям та настановам щодо лікування.

- (омепразолу 20 мг + кларитроміцину 500 мг + амоксициліну 1000 мг) 2 рази на добу протягом 1 тижня, або

- (омепразолу 20 мг + кларитроміцину 250 мг (при необхідності 500 мг) + метронідазолу 400 мг (при необхідності 500 мг або тинідазолу 500 мг)) 2 рази на добу протягом 1 тижня, або

- омепразолу 40 мг 1 раз на добу + (амоксициліну 500 мг + метронідазолу 400 мг (при необхідності 500 мг або тинідазолу 500 мг)) 3 рази на добу протягом 1 тижня.

*Лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, у т.ч. рефлюкс-езофагіту.*

Рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. У більшості пацієнтів одужання настає протягом 4 тижнів. Пацієнтам, у яких не відбувається повного одужання після початкового курсу, рекомендовано подальше лікування протягом 4 тижнів. Для пацієнтів із тяжким езофагітом рекомендується 40 мг омепразолу на добу, при цьому одужання зазвичай досягається протягом 8 тижнів.

Для довготривалого лікування пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою рекомендована доза становить 10 мг\* омепразолу 1 раз на добу. При необхідності дозу можна підвищити до 20-40 мг омепразолу 1 раз на добу.

При лікуванні симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби рекомендована доза становить 20 мг омепразолу 1 раз на добу. Пацієнту може бути достатньою доза 10 мг\*, дозу слід коригувати в індивідуальному порядку. Якщо не досягається бажаний результат після 4 тижнів лікування омепразолом у дозі 20 мг на добу, пацієнта слід додатково обстежити.

*Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона.*

Для пацієнтів з синдромом Золлінгера-Еллісона підбір дози слід проводити індивідуально. Лікування триває до зникнення клінічних проявів хвороби. Рекомендована початкова доза становить 60 мг омепразолу 1 раз на добу. Спостереження за більш ніж 90 % пацієнтами з тяжкими захворюваннями та недостатньою реакцією на інші види лікування виявило ефективність підтримуючої терапії у дозах 20-120 мг на добу. Добову дозу вище 80 мг слід розподілити та застосовувати за 2 прийоми.

Дозування для дітей.

Діти віком від 1 року та масою тіла  $\geq 10$  кг.

*Лікування рефлюкс-езофагіту.*

*Симптоматичне лікування печії та кислотної регургітації при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі.*

Рекомендації з дозування:

<b>Вік</b>	<b>Маса тіла</b>	<b>Дозування</b>
$\geq 1$ року	10-20 кг	10 мг* 1 раз на добу.

	При необхідності дозу можна підвищити до 20 мг 1 раз на добу.
Дітям з масою тіла понад 20 кг	20 мг 1 раз на добу.  При необхідності дозу можна підвищити до 40 мг 1 раз на добу.

*Лікування рефлюкс-езофагіту:* тривалість лікування становить 4-8 тижнів.

*Симптоматичне лікування печії та кислотної реургітації при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі:* тривалість лікування – 2-4 тижні. Якщо не досягається бажаний результат після 2-4 тижнів, пацієнта слід додатково обстежити.

*Діти та підлітки віком від 4 років.*

*Лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої H. pylori.*

Вибір відповідної комбінаційної терапії повинен проходити відповідно до офіційних національних, регіональних та місцевих особливостей бактеріальної резистентності. Також слід враховувати тривалість лікування (від 7 до 14 днів) та відповідне застосування антибактеріальних препаратів. Лікування повинно проводитись під наглядом лікаря.

Рекомендації з дозування:

<b>Маса тіла</b>	<b>Дозування</b>
15-30 кг	Омепразол 10 мг*+амоксицилін 25 мг/кг маси тіла + кларитроміцин 7,5 мг/кг маси тіла. Препарати приймати разом 2 рази на добу протягом 1 тижня
31-40 кг	Омепразол 20 мг + амоксицилін 750 мг + кларитроміцин 7,5 мг/кг маси тіла. Препарати приймати разом 2 рази на добу протягом 1 тижня.
> 40 кг	Омепразол 20 мг + амоксицилін 1000 мг + кларитроміцин 500 мг. Препарати приймати разом 2 рази на добу протягом 1 тижня.

\* - У разі необхідності застосування дози 10 мг застосовувати препарат у відповідному дозуванні.

Особливі групи пацієнтів.

*Порушення функцій нирок.* Для пацієнтів із порушеннями функцій нирок не потрібно коригування дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Порушення функцій печінки.* Для пацієнтів із порушеннями функцій печінки достатньою є добова доза 10-20 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Пацієнти літнього віку (> 65 років).* Для пацієнтів літнього віку не потрібно коригування дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

Рекомендується приймати капсули вранці, бажано до їди, не пошкоджуючи капсулу (капсули не слід розжовувати чи розламувати) і запиваючи невеликою кількістю води.

*Для пацієнтів з труднощами ковтання та для дітей, які можуть пити або ковтати напівтверду їжу.* Капсули можна відкрити та безпосередньо ковтнути вміст, запиваючи половиною склянки води, або розмішати у слабокислій рідині, наприклад, у будь-якому фруктовому соку або яблучному пюре чи в несоленій воді. Таку суміш необхідно випити негайно після приготування або протягом 30 хвилин. Перед прийомом суміш слід збовтати та запити половиною склянки води. Не використовувати молоко або газовану воду.

### ***Діти.***

Препарат застосовувати дітям віком від 1 року та масою тіла понад 10 кг за призначенням лікаря за показаннями рефлюкс-езофагіт і симптоматичне лікування печії та кислотної регургітації при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі та дітям віком від 4 років для лікування виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої 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 при необхідності симптоматичне.



***Побічні реакції.***

Найчастішими побічними ефектами є головний біль, абдомінальний біль, запор, діарея, здуття живота та нудота/блювання. Були виявлені або існувала підозра про наступні випадки побічних реакцій на препарат під час проведення клінічних випробувань омепразолу або постмаркетингового застосування. Нижче наведені побічні реакції, класифіковані у наступні групи відповідно до їх впливу на органи або системи органів.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія.

*З боку імунної системи:* реакції підвищеної чутливості, наприклад лихоманка, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок.

*З боку метаболізму та травлення:* гіпонатріємія, гіпомагніємія, тяжка гіпомагніємія може призвести до гіпокальціємії; гіпомагніємія, що може спричинити гіпокаліємію.

*З боку психіки:* безсоння, збудження, сплутаність свідомості, депресія, агресія, галюцинації.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, парестезії, сонливість, порушення смаку.

*З боку органів зору:* нечіткість зору.

*З боку органів слуху та лабіринту:* вертиго.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:* бронхоспазм.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* абдомінальний біль, запор, діарея, здуття живота, нудота/блювання, сухість у роті, стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту, мікроскопічний коліт.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* підвищений рівень ферментів печінки, гепатит з або без жовтяниці, печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з уже існуючою хворобою печінки.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* дерматит, свербіж, висип, кропив'янка, алопеція, фоточутливість, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку опорно-рухового апарату:* артралгія, міалгія, м'язова слабкість, переломи стегна, зап'ястка або хребта.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* інтерстиціальний нефрит.

*З боку статевої системи та молочних залоз: гінекомастія.*

*Загальні порушення: нездужання, периферичний набряк, посилене потовиділення.*

Пацієнти дитячого віку.

Безпечність омепразолу визначали для 310 дітей віком від 0 до 16 років з кислотозалежними захворюваннями. Існують обмежені дані про довгострокові вивчення безпеки застосування препарату у 46 дітей, які отримували підтримуючу терапію омепразолом у процесі лікування тяжкого ерозійного езофагіту протягом 749 днів. Профіль побічних реакцій є схожим з профілем у дорослих при короткочасному та довготривалому лікуванні.

Даних щодо впливу омепразолу на ріст і статеве дозрівання за результатами тривалого спостереження немає.

***Термін придатності.*** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 капсул у блістері. По 1 або 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

### **ОМЕПРАЗОЛ**

### **(OMEPRazole)**

#### **Состав:**

*действующее вещество:* омерпразол;

1 капсула содержит омерпразола 20 мг гранул (пеллет) в пересчете на омерпразол;

*вспомогательные вещества:* гранулы (пеллеты) содержат: маннит (E 421); сахарозу; натрия додецилсульфат; натрия гидрофосфат, додекагидрат; кальция карбонат (E 170); гипромелозу; спирт цетиловый; титана диоксид (E 171); натрия метилпарабен (E 219); натрия пропилпарабен (E 217);

*состав оболочки капсулы:* желатин, титана диоксид (E 171), эритрозин (E 127), патентованный синий V (E 131).

**Лекарственная форма.** Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:* твёрдые желатиновые капсулы № 2. Корпус и крышечка капсулы синего цвета. Содержимое капсул – гранулы (пеллеты) от белого до почти белого цвета, сферической формы.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы.

Код АТХ А02В С01.

**Фармакологические свойства.***Фармакодинамика.*

Механизм действия. Омепразол, рацемическая смесь двух энантиомеров, снижает секрецию кислоты желудочного сока благодаря целевому механизму действия. Это специфический ингибитор желудочного протонного насоса в париетальных клетках. Он быстро действует и вызывает контроль над угнетением секреции кислоты желудочного сока при дозировке 1 раз в сутки.

**Омепразол**

– это слабое основание, которое концентрируется и превращается в активную форму в кислой среде внутриклеточных канальцев в париетальных клетках, где оно угнетает фермент  $H^+K^+$ -АТФ-азу – кислотный насос. Такое влияние на конечную стадию процесса образования кислоты желудочного сока зависит от дозы и обеспечивает высокоэффективное угнетение как базальной, так и стимулированной секреции кислоты независимо от природы стимула.

Фармакодинамические эффекты. Все фармакодинамические эффекты, которые наблюдаются, можно объяснить влиянием омепразола на секрецию кислоты.

*Влияние на секрецию кислоты желудочного сока.*

Пероральная дозировка 20 мг омепразола 1 раз в сутки вызывает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной секреции кислоты желудочного сока, максимальный эффект достигается в течение 4 дней лечения. У пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки среднее снижение кислотности желудка приблизительно на 80 % происходит в течение 24 часов после приема 20 мг омепразола, среднее снижение пикового выброса кислоты после стимуляции пентагастрина составляет около 70 % через 24 часа после приема омепразола.

Пероральная дозировка 20 мг омепразола поддерживает у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки внутрижелудочковый  $pH \geq 3$  в течение среднего времени 17 часов из 24-часового периода. Вследствие сниженной секреции кислоты и внутрижелудочной кислотности, в зависимости от дозы, омепразол снижает/нормализует кислотную экспозицию пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Угнетение секреции кислоты ассоциируется с площадью кривой «концентрация в плазме

е – время» (AUC) омепразола, а не с действительной концентрацией в плазме в данное время.

Во время лечения омепразолом не наблюдалось ни одной тахифилаксии.

#### *Влияние на Helicobacter pylori (H. pylori).*

Пептическая язва ассоциируется с *H. pylori*, включая язву двенадцатиперстной кишки и язву желудка. *H. pylori* рассматривается как главный решающий фактор в развитии гастрита. *H. pylori* вместе с кислотой желудочного сока являются главными факторами в развитии пептической язвенной болезни. *H. Pylori* является основным фактором в развитии атрофического гастрита, который ассоциируется с повышенным риском развития рака желудка.

Снижение pH при применении омепразола и противомикробных средств связано с быстрым ослаблением симптомов, с высоким процентом заживления каких-либо поражений слизистой оболочки и с длительной ремиссией пептической язвенной болезни.

#### *Другие эффекты, связанные с угнетением кислоты.*

В течение длительного лечения сообщалось о нескольких повышенной частоте появления в желудке грандулярных кист. Эти изменения являются физиологическим следствием присутствующего угнетения секреции кислоты, кисты доброкачественные и, как оказывается, обратимые.

Снижение кислотности в желудке с помощью любых средств, включая ингибиторы протонного насоса, увеличивает количество бактерий в желудке, которые в норме присутствуют в желудочно-кишечном тракте. Лечение препаратами, снижающими кислотность, может привести к несколько повышенному риску желудочно-кишечных инфекций, например, вызванных *Salmonella* и *Campylobacter*.

#### Применение в педиатрии.

В неконтролируемом исследовании с участием детей (от 1 до 16 лет) с тяжелым эрозивным эзофагитом, омепразол в дозах 0,7-1,4 мг/кг улучшил уровень эзофагита в 90 % случаев и значительно уменьшил симптомы рефлюкса. В слепом исследовании без сравнительного препарата детей от 0 до 24 месяцев с установленным диагнозом гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь лечили дозами 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг и 1,5 мг/кг омепразола. Частота

появления эпизодов рвоты/срыгивания уменьшилась на 50 % после 8 недель лечения независимо от дозы.

#### *Эрадикация бактерий *H. pylori* у детей.*

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании (исследование Héliot) был сделан вывод, что омепразол в комбинации с двумя антибиотиками (амоксициллином и кларитромицином) был безопасным и эффективным в лечении инфекции, вызванной *H. pylori* у детей с 4 лет и с гастритом: скорость уничтожения *H. pylori*: 74,2 % (23/31

пациент) в группе приема омепразола+амоксициллин+кларитромицин, по сравнению с 9,4 % (3/32 пациента) в группе приема амоксициллина+кларитромицин. Однако не было никакого доказательства клинической пользы, которая была продемонстрирована относительно диспепсических симптомов. Это исследование не охватывает информацию о детях до 4 лет.

#### *Фармакокинетика.*

##### Абсорбция. Абсорбция

омепразола быстрая, с пиковыми уровнями в плазме крови приблизительно через 1-2 часа после приема дозы. Абсорбция омепразола происходит в тонкой кишке и обычно завершается за 3-6 часов. Сопутствующий прием пищи не имеет никакого влияния на биодоступность. Системная доступность (биодоступность) омепразола из однократной пероральной дозы омепразола составляет приблизительно 40 %. После повторного введения 1 раз в сутки биодоступность увеличивается приблизительно до 60 %.

Распределение. Представляемый объем распределения у здоровых людей составляет приблизительно 0,3 л/кг массы тела. Связывание омепразола с белками плазмы крови составляет 97 %.

Метаболизм. Омепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450.

Большая часть метаболизма омепразола зависит от CYP2C19, который отвечает за образование гидроксидомепразола, основного метаболита в плазме крови. Оставшаяся часть зависит от другой специфической изоформы, CYP3A4, ответственной за образование сульфена омепразола. Поскольку омепразол конкурентно ингибирует CYP2C19, существует риск метаболического взаимодействия между омепразолом и другими веществами, метаболизм которых связан с CYP2C19. Однако из-за низкого сродства с CYP3A4 омепразол не имеет никакого потенциала для угнетения

метаболизма других субстратов CYP3A4. Кроме того, омепразол не имеет угнетающего влияния на основные ферменты CYP.

Приблизительно 3 % белокожей популяции и 15-20 % азиатских популяций не имеет функционального фермента CYP2C19. У таких лиц метаболизм омепразола, вероятно, главным образом катализируется CYP3A4. После повторного введения 1 раз в сутки 20 мг омепразола средняя AUC была в 5-10 раз больше у медленных метаболизаторов, чем у лиц, которые имеют функциональный фермент CYP2C19 (быстрые метаболизаторы). Средние пиковые концентрации в плазме крови были также выше в 3-5 раз. Эти результаты не влияют на выбор режима дозирования омепразола.

Выведение. Конечный период полувыведения омепразола из плазмы крови составляет обычно меньше 1 часа как после однократного, так и после повторных доз. Омепразол полностью выводится из плазмы крови в промежутках между приемами препарата без тенденции к кумуляции после приема однократной суточной дозы. Приблизительно 80 % пероральной дозы омепразола выводится в виде метаболитов с мочой, а остальное – с фекалиями, главным образом с секрецией желчи.

При повторной дозировке увеличивается AUC омепразола. Это увеличение зависит от дозы и приводит к нелинейной взаимосвязи между дозой и AUC после повторной дозировки. Такая зависимость от времени и дозы связана со снижением предсистемного метаболизма и системного клиренса, возможно, вызванного угнетением фермента CYP2C19 омепразолом и/или его метаболитами (например, сульфон).

Не было выявлено, что метаболит имеет какое-либо влияние на секрецию кислоты желудочного сока.

Особые популяции. Нарушения функции печени. У пациентов с нарушением функции печени изменяется метаболизм омепразола, приводя к увеличению AUC. Омепразол не продемонстрировал никакой тенденции к аккумуляции при дозировке 1 раз в сутки.

Нарушения функции почек. Фармакокинетика омепразола, включая системную биодоступность и скорость выведения, не изменяется у пациентов со сниженной функцией почек.

Пациенты пожилого возраста. Скорость метаболизма омепразола несколько снижена у пациентов пожилого возраста (75-79 лет).



*Дети.* Во время лечения рекомендованными дозами у детей с 1 года были получены концентрации в плазме крови, подобные концентрациям у взрослых. У детей до 6 месяцев клиренс омепразола низкий из-за низкой способности превращать омепразол.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

##### У взрослых:

- лечение и профилактика рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки и доброкачественной язвы желудка, в том числе связанных с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- эрадикация *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при пептической язве в комбинации с соответствующими антибиотиками;
- лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в т.ч. рефлюкс-эзофagита;
- лечение синдрома Золлингера-Эллисона.

##### У детей:

*дети с 1 года и массой тела  $\geq 10$  кг:*

- лечение рефлюкс-эзофagита;
- симптоматическое лечение изжоги и кислотной регургитации при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

*Дети с 4 лет:*

- в комбинации с антибиотиками лечение язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *H. pylori*.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам или к какому-либо вспомогательному веществу. Омепразол, как и другие ингибиторы протонного насоса (ИПН), не следует применять одновременно с нелфинавиром (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

**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 препаратами из группы ИПН может снижать или повышать абсорбцию лекарственных средств, всасывание которых зависит от pH желудка.

*Нелфинавир, атазанавир.*

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

Одновременное применение омепразола и нелфинавира противопоказано. Одновременное назначение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) снижало среднюю экспозицию нелфинавира приблизительно на 40 %, а средняя экспозиция фармакологически активного метаболита М8 снижалась приблизительно 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 1 раз в сутки) с атазанавиром в дозе 400 мг/ритонавиром в дозе 100 мг у здоровых добровольцев приводило к снижению приблизительно на 30 % экспозиции атазанавира по сравнению с атазанавиром в дозе 300 мг/ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз в сутки.

*Дигоксин.*

Одновременное лечение омепразолом (20 мг в сутки) и дигоксином у здоровых добровольцев увеличивало биодоступность дигоксина на 10 %. Редко регистрировались случаи токсичности, вызванной применением дигоксина. Однако следует придерживаться осторожности при назначении высоких доз омепразола пациентам пожилого возраста.

Необходимо усилить терапевтический лекарственный мониторинг дигоксина.

#### *Клопидогрель.*

У здоровых добровольцев наблюдалось фармакокинетическое (ФК)/фармакодинамическое (ФД) взаимодействие между клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг/суточная поддерживающая доза 75 мг) и омепразолом (80 мг в сутки перорально, т.е. доза, которая в 4 раза превышает стандартную дневную дозу), что приводило к уменьшению экспозиции активного метаболита клопидогреля в среднем на 46 % и уменьшению максимального ингибирующего действия (АДФ-индуцированной) агрегации тромбоцитов в среднем на 16 %. Противоречивые данные в отношении клинических проявлений этого ФК/ФД взаимодействия с точки зрения основных сердечно-сосудистых заболеваний были зарегистрированы в ходе проведения обсервационных и клинических исследований. В качестве меры предосторожности необходимо избегать одновременного применения омепразола и клопидогреля.

#### *Другие лекарственные средства.*

Всасывание посаконазола, эрлотиниба, кетоназола и итраконазола значительно уменьшается и, таким образом, клиническая эффективность может ослабляться. Следует избегать одновременного применения с посаконазолом и эрлотинибом.

#### *Лекарственные средства, которые метаболизируются с участием CYP2C19.*

Омепразол оказывает умеренное ингибирующее действие на CYP2C19 (основной фермент, который отвечает за метаболизм омепразола). Таким образом, метаболизм сопутствующих лекарственных средств, которые также метаболизируются с участием CYP2C19, может уменьшаться, а системная экспозиция этих средств – увеличиваться. Примером таких препаратов является R-варфарин и другие антагонисты витамина К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

#### *Цилостазол.*

У здоровых добровольцев применение 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 дальнейшую коррекцию дозы препарата необходимо проводить после окончания лечения омепразолом.

#### *Неизвестный механизм.*

#### *Саквинавир.*

Одновременное применение омепразола с саквинавиром/ритонавиром приводило к увеличению уровней саквинавира в плазме крови приблизительно до 70 %, что ассоциировалось с должной 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 дозировку такролимуса.

#### *Метотрексат.*

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, препараты которые, как известно, угнетают активность CYP2C19 или CYP3A4 (такие как кларитромицин и вориконазол), могут приводить к увеличению уровней омепразола в сыворотке крови в результате замедления скорости его метаболизма. Одновременное применение вориконазола приводило к более чем двухкратному росту экспозиции омепразола. Поскольку высокие дозы омепразо

ла 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 длительного лечения.

Омепразол частично метаболизируется также CYP3A4, но не угнетает этот фермент. Таким образом, омепразол не влияет на метаболизм препаратов, которые метаболизируются CYP3A4, таких как циклоспорин, лидокаин, хинидин, эстрадиол, эритромицин и будесонид.

*Индукторы CYP2C19 и/или CYP3A4.*

Препараты которые, как известно, индуцируют активность CYP2C19 или CYP3A4, или обоих ферментов (такие как рифампицин и зверобой), могут приводить к снижению уровней омепразола в сыворотке крови в результате увеличения скорости его метаболизма.

### **Особенности применения.**

При наличии какого-либо опасного симптома (например, значительная потеря массы тела, не обусловленная диетой; частая рвота; дисфагия; рвота с примесью крови или мелена) и когда есть диагностированная язва желудка или подозрение на ее наличие, следует исключить злокачественное заболевание, поскольку прием препарата может маскировать его симптомы и задерживать определение правильного диагноза.

Одновременное применение атазанавира с ингибиторами протонного насоса не рекомендуется. Если комбинации атазанавира с ингибитором протонного насоса нельзя избежать, рекомендуется тщательный клинический мониторинг (например, вирусная нагрузка) в сочетании с увеличением дозы атазанавира до 400 мг на 100 мг ритонавира; доза омепразола не должна превышать 20 мг.

Омепразол, как и все лекарственные средства, которые угнетают секрецию соляной кислоты желудочного сока, может уменьшить всасывание витамина B<sub>12</sub> (цианокобаламина) из-за гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать пациентам с низкой

массой тела или факторами риска относительно снижения всасывания витамина В<sub>12</sub> при длительной терапии.

Омепразол является ингибитором CYP2C19. В начале или при завершении лечения омепразолом необходимо рассмотреть возможность взаимодействия с лекарственными средствами, которые метаболизируются при участии CYP2C19.

Взаимодействие наблюдается между клопидогрелем и омепразолом. Клиническая значимость этого взаимодействия остается непонятной. В качестве меры предосторожности необходимо избегать одновременного применения омепразола и клопидогреля.

У больных, принимавших ингибиторы протонного насоса, включая омепразол, в течение не менее трех месяцев возникала тяжелая гипомагниемия (в большинстве случаев гипомагниемии больные применяли препарат около года). Гипомагниемия может проявляться серьезными проявлениями как утомляемость, судороги, делирий, головокружение, желудочковая аритмия. Однако следует иметь в виду, что в ряде случаев проявления могут быть замаскированы, что мешает своевременному распознаванию такого осложнения. У большинства больных проявления гипомагниемии исчезают и состояние нормализуется после применения препаратов магния и отмены ингибиторов протонного насоса.

Лечение ингибиторами протонного насоса может привести к несколько повышенному риску развития инфекций желудочно-кишечного тракта, вызванных *Salmonella* и *Campylobacter*.

Пациенты, которым планируется длительное применение ингибиторов протонной помпы или совместное применение дигоксина, или других лекарственных средств, которые могут вызывать уменьшение содержания магния (например диуретиков), необходимо определять концентрацию магния в сыворотке крови до начала применения ингибиторов протонной помпы и периодически на протяжении лечения.

Ингибиторы протонной помпы, особенно при применении в высоких дозах и в течение длительного времени (> 1 года), могут несколько повысить риск переломов позвоночника, костей запястья и бедра, особенно у людей пожилого возраста и при наличии предрасполагающих факторов.

Согласно исследованиям ингибиторы протонной помпы могут повысить общий риск переломов на 10-40%. Частично это увеличение риска может быть связано с другими факторами и риска. Пациенты с риском

развития остеопороза должны получать помощь в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и должны иметь адекватное употребление витамина D и кальция.

#### Влияние на результаты лабораторных исследований.

При применении омепразола возможно повышение концентрации хромогранина А (СgА). Повышение концентрации СgА может влиять на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предупреждения данного влияния необходимо временно прекратить прием омепразола за 5 дней до проведения исследования концентрации СgА.

Некоторые дети с хроническими заболеваниями нуждаются в длительном лечении, хотя такое лечение не рекомендовано.

Пациенты, которые применяют препарат на протяжении длительного периода (особенно когда период лечения длится более 1 года) должны находиться под регулярным медицинским наблюдением.

Препарат содержит сахарозу, поэтому если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Лекарственное средство содержит натрия метилпарабен (Е 219) и натрия пропилпарабен (Е 217), которые могут вызвать аллергические реакции (возможно, замедленные).

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль/дозу натрия, то есть практически свободно от натрия.

#### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

##### *Беременность.*

Результаты, полученные в ходе трех проспективных эпидемиологических исследований (более 1000 полученных результатов), указывают на отсутствие нежелательного влияния омепразола на беременность или здоровье плода/новорожденного. Омепразол можно применять в период беременности.

##### *Кормление грудью.*



Омепразол проникает в грудное молоко, однако с малой вероятностью может влиять на ребенка, если его применять в терапевтических дозах.

#### *Репродуктивная функция*

Пероральное применение рацемической смеси омепразола при исследованиях на животных не влияло на репродуктивную функцию.

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

Маловероятно, что препарат влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Могут наблюдаться такие нежелательные реакции на применение препарата как головокружение и нарушение зрения. Если такие расстройства наблюдаются, пациенты не должны управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

#### ***Способ применения и дозы.***

##### Дозировка для взрослых.

*Лечение и профилактика язвы двенадцатиперстной кишки и доброкачественной язвы желудка, в том числе связанных с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).*

Рекомендованная доза для пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки составляет 20 мг омепразола 1 раз в сутки. У большинства пациентов язва двенадцатиперстной кишки заживает в течение 2 недель. Для пациентов, у которых не происходит полного заживления после начального курса, рекомендуется дальнейшее лечение на протяжении 2 недель. В тяжелых или рецидивирующих случаях рекомендуется 40 мг омепразола в сутки и заживление обычно достигается в течение 4 недель.

Для профилактики рецидива язвы двенадцатиперстной кишки у пациентов с негативным результатом теста на *H. pylori* рекомендованная доза составляет 20 мг омепразола 1 раз в сутки. Для некоторых пациентов может быть достаточной суточная доза 10 мг\*. В случае недостаточной терапии дозу можно повысить до 40 мг.

При лечении язвы желудка рекомендованная доза составляет 20 мг омепразола 1 раз в сутки. У большинства пациентов язва желудка заживает в течение 4 недель. Пациентам, у которых не происходит полного заживления после начального курса, рекомендуется дальнейшее лечение на протяжении 4 недель. В тяжелых или рецидивирующих случаях рекомендуется 40 мг омепразола в сутки и заживление обычно достигается в течение 8 недель.

Для профилактики рецидива у пациентов с язвой желудка и недостаточной реакцией в ответ на лечение рекомендованная доза составляет 20 мг омепразола 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 40 мг 1 раз в сутки.

Для лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с применением нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, рекомендованная доза составляет 20 мг омепразола 1 раз в сутки. У большинства пациентов заживление наступает в течение 4 недель. Пациентам, у которых не происходит полного заживления после начального курса, рекомендовано дальнейшее лечение на протяжении 4 недель.

Для профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с применением нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, для пациентов, имеющих повышенный риск (возраст >60 лет, наличие в прошлом язв желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта), рекомендованная доза составляет 20 мг омепразола 1 раз в сутки.

#### *Эрадикация *H. pylori* при пептической язве.*

Для эрадикации *H. pylori* при выборе антибактериальных лекарственных средств следует учитывать индивидуальную переносимость препарата и придерживаться соответствий национальным, региональным и местным особенностям и руководствам по лечению.

- (омепразола 20 мг + кларитромицина 500 мг + амоксициллина 1000 мг) 2 раза в сутки в течение 1 недели, или

- (омепразола 20 мг + кларитромицина 250 мг (при необходимости 500 мг) + метронидазола 400 мг (при необходимости 500 мг или тинидазола 500 мг)) 2 раза в сутки в течение 1 недели, или

- омепразола 40 мг 1 раз в сутки + (амоксициллина 500 мг + метронидазола 400 мг (при необходимости 500 мг или тинидазола 500 мг)) 3 раза в сутки в течение 1 недели.

*Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в т.ч. рефлюкс-эзофagита.*

Рекомендованная доза составляет 20 мг омепразола 1 раз в сутки. У большинства пациентов выздоровление наступает в течение 4 недель. Пациентам, у которых не происходит полного выздоровления после начального курса, рекомендовано дальнейшее лечение в течение 4 недель. Для пациентов с тяжелым эзофagитом рекомендуется 40 мг омепразола в сутки, при этом выздоровление обычно достигается в течение 8 недель.

Для длительного лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью рекомендованная доза составляет 10 мг\* омепразола 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 20-40 мг омепразола 1 раз в сутки.

При лечении симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни рекомендованная доза составляет 20 мг омепразола 1 раз в сутки. Пациенту может быть достаточна доза 10 мг\*, дозу следует корректировать в индивидуальном порядке. Если не достигается желательный результат после 4 недель лечения омепразолом в дозе 20 мг в сутки, пациента следует дополнительно обследовать.

*Лечение синдрома Золлингера-Эллисона.*

Для пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона подбор дозы следует проводить индивидуально. Лечение длится до исчезновения клинических проявлений болезни. Рекомендованная начальная доза составляет 60 мг омепразола 1 раз в сутки. Наблюдение более чем за 90 % пациентов с тяжелыми заболеваниями и недостаточной реакцией на другие виды лечения выявило эффективность поддерживающей терапии в дозах 20-120 мг в сутки. Суточную дозу выше 80 мг следует разделить и применять за 2 приема.

Дозировка для детей.

Дети с 1 года и массой тела  $\geq 10$  кг.

*Лечение рефлюкс-эзофagита.*

*Симптоматическое лечение изжоги и кислотной регургитации при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.*

Рекомендации по дозировке:

<b>Возраст</b>	<b>Масса тела</b>	<b>Дозировка</b>
----------------	-------------------	------------------

≥ 1 года	10-20 кг	10 мг* 1 раз в сутки.  При необходимости дозу можно повысить до 20 мг 1 раз в сутки.
Детям с массой тела более 20 кг		20 мг 1 раз в сутки.  При необходимости дозу можно повысить до 40 мг 1 раз в сутки.

*Лечение рефлюкс-эзофагита:* длительность лечения составляет 4-8 недель.

*Симптоматическое лечение изжоги и кислотной регургитации при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:* длительность лечения – 2-4 недели. Если не достигается желаемый результат после 2-4 недель, пациента следует дополнительно обследовать.

*Дети и подростки с 4 лет.*

*Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной H. pylori.*

Выбор соответствующей комбинационной терапии должен проходить в соответствии с официальными национальными, региональными и местными особенностями бактериальной резистентности. Также следует учитывать длительность лечения (от 7 до 14 дней) и соответствующее применение антибактериальных препаратов. Лечение должно проводиться под наблюдением врача.

Рекомендации по дозировке:

<b>Масса тела</b>	<b>Дозировка</b>
15-30 кг	Омепразол 10 мг* + амоксициллин 25 мг/кг массы тела + кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела. Препараты принимать вместе 2 раза в сутки в течение 1 недели.
31-40 кг	Омепразол 20 мг + амоксициллин 750 мг + кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела. Препараты принимать вместе 2 раза в сутки в течение 1 недели.
> 40 кг	Омепразол 20 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг. Препараты принимать вместе 2 раза в сутки в течение 1 недели.

\* - В случае необходимости применения дозы 10 мг применять препарат в соответствующей дозировке.

#### Особые группы пациентов.

*Нарушение функций почек.* Для пациентов с нарушениями функций почек не нужна коррекция дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

*Нарушение функций печени.* Для пациентов с нарушениями функций печени достаточна суточная доза 10-20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

*Пациенты пожилого возраста (>65 лет).* Для пациентов пожилого возраста не нужна коррекция дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

Рекомендуется принимать капсулы утром, желательно до еды, не повреждая капсулу (капсулы не следует разжевывать или разламывать) и запивая небольшим количеством воды.

*Для пациентов с трудностями глотания и для детей, которые могут пить или глотать полутвердую пищу.* Капсулы можно открыть и непосредственно глотнуть содержимое, запивая половиной стакана воды, или размешать в слабокислой жидкости, например, в каком-либо фруктовом соке или яблочном пюре, или в несоленой воде. Такую смесь необходимо выпить немедленно после приготовления или в течение 30 минут. Перед приемом смесь следует взболтать и запить половиной стакана воды. Не использовать молоко или газированную воду.

#### **Дети.**

Препарат применять детям с 1 года и массой тела более 10 кг по назначению врача по показаниям рефлюкс-эзофагит и симптоматическое лечение изжоги и кислотной регургитации при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и детям с 4 лет для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, обусловленной наличием *H. pylori*, под контролем врача.

#### **Передозировка.**

Известны

очень ограниченные данные об эффектах передозировки омепразола у человека. В литературе были описаны дозировки до 560 мг омепразола и получены единичные сообщения о достижении разовой пероральной дозы в 2400 мг омепразола (в 120 раз

выше обычной рекомендованной клинической дозы). Сообщалось о тошноте, рвоте, головокружении, абдоминальной боли, диарее и головной боли. Также в единичных случаях сообщалось об апатии, депрессии и спутанности сознания.

Описанные симптомы имеют быстропреходящий характер. Скорость выведения не изменяется (кинетика первого порядка) с увеличением дозы. Лечение при необходимости симптоматическое.

### ***Побочные реакции.***

Самыми частыми побочными эффектами являются головная боль, абдоминальная боль, запор, диарея, вздутие живота и тошнота/рвота. Были выявлены или существовало подозрение о следующих случаях побочных реакций на препарат во время проведения клинических

исследований омепразола или постмаркетингового применения.

Ниже приведены побочные реакции, классифицированные в следующие группы соответственно их влиянию на органы или системы органов.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* реакции повышенной чувствительности, например лихорадка, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/шок.

*Со стороны метаболизма и пищеварения:* гипонатриемия, гипомагниемия, тяжелая гипомагниемия может привести к гипокальциемии; гипомагниемия, которая может вызвать гипокалиемию.

*Со стороны психики:* бессонница, возбуждение, спутанность сознания, депрессия, агрессия, галюцинации.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, парестезии, сонливость, нарушения вкуса.

*Со стороны органов зрения:* нечеткость зрения.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* вертиго.

*Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:* бронхоспазм.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* абдоминальная боль, запор, диарея, вздутие живота, тошнота/рвота, сухость во рту, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, микроскопический колит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* повышенный уровень ферментов печени, гепатит с или без желтухи, печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с уже существующей болезнью печени.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* дерматит, зуд, сыпь, крапивница, алопеция, фоточувствительность, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* артралгия, миалгия, мышечная слабость, переломы бедра, запястья или позвоночника.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* интерстициальный нефрит.

*Со стороны половой системы и молочных желез:* гинекомастия.

*Общие нарушения:* недомогание, периферический отек, усиленное потоотделение.

#### Пациенты детского возраста.

Безопасность омепразола определяли для 310 детей от 0 до 16 лет с кислотозависимыми заболеваниями. Существуют ограниченные данные о долгосрочном изучении безопасности применения препарата у 46 детей, получавших поддерживающую терапию

омепразолом в процессе лечения тяжелого эрозивного эзофагита в течение 749 дней. Профиль побочных реакций схож с профилем у взрослых при кратковременном и длительном лечении.

Данных о влиянии омепразола на рост и половое созревание по результатам длительного наблюдения нет.

**Срок годности.** 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**



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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 10 капсул в блистере. По 1 или 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.