

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства здравоохранения
Украины 18.12.2018 № 2362
Регистрационное удостоверение
№ УД/9067/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ОМЕПРАЗОЛ-АСТРАФАРМ
(OMEPRAZOLE-ASTRAPHARM)

Состав:

действующее вещество: омепразол;

1 капсула содержит омепразола в составе пелет (8,5 %) 20 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат, натрия лаурисульфат, кальция карбонат, маннит (E 421), сахара, гипромелоза (гидроксипримитецилплюзоза), метакротиловый сополимер (тип C), диглифталат, титана диоксид (E 171), тальк; состав оболочки капсулы: желатин, этилена диоксид (E 171), хинолиновый желтый (E 104).

Лекарственная форма. Капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы № 2, цилиндрической формы с полусферическими концами, корпус – белого цвета, крышка – желтого цвета. Содержимое капсул – пелеты белого или почти белого цвета без запаха.

Фармакотерапевтическая группа.

Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонного насоса. Код ATX A02B C01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Омепразол – противозвязанный антисекреторный препарат. Он легко проникает в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрируется в них и активируется при кислом значении pH. Активный метаболит – сульфенамид – угнетает H^+ - K^+ -АТФ-азу секторной мембранны париетальных клеток (протонный насос), прекращая прохождение ионов водорода в полость желудка и блокируя конечную стадию секреции соляной кислоты. Дозозависимо уменьшает уровень базальной и стимулированной секреции, общий объем желудочной секреции и выделение пепсина. Эффективно угнетает как ночное, так и дневное гидролизование соляной кислоты.

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

При рефлюксном язвенном эзофагите нормализация кислотной экспозиции в пищеводе и поддержание внутрижелудочного pH > 4 на протяжении 24 часов с уменьшением разрушительных свойств содержимого желудка (торможение перехода пепсигенеза в пепсин) способствует ослаблению симптоматики и полному заживлению повреждений пищевода (уровень заживления превышает 90%). Высокоэффективны при лечении тяжелых и осложненных форм эрозивного и язвенного эзофагита, резистентных к H₂-блокаторам гистаминовых рецепторов. Длительная поддерживающая терапия предотвращает рецидивы рефлюксного эзофагита и уменьшает риск развития осложнений.

Другие эффекты, связанные с торможением кислоты

Во время длительного лечения сообщалось о частичном повышении частоты образования желудочных железистых кист. Эти изменения являются следствием явно выраженного ингибирования секреции соляной кислоты и носят доброкачественный и обратимый характер.

Во время лечения антисекреторными лекарственными средствами сывороточный гастрин увеличивается в ответ на уменьшение секреции кислоты. Также хромограмма A увеличивается из-за уменьшенной кислотности желудка. Повышенный уровень хромограммы A может помешать исследованию нейроэндокринных опухолей. Есть данные, что ингибиторы протонного насоса (ИПН) должны быть прекращены в течение 5 дней и 2 недель до измерений хромограммы A. Это означает, что уровень хромограммы A могут увеличиться после обработки ИПН, чтобы вернуться к контролльному диапазону.

Фармакокинетика.

При применении внутрь препарат 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 альфа-гликопротеин) очень высокое – 95 %.

После одноразового применения 20 мг омепразола угнетение желудочной секреции наступает в течение первого часа, достигает максимума через 2 часа и длится приблизительно 24 часа, проявления эффекта зависят от дозы. Способность париетальных клеток продуцировать соляную кислоту восстанавливается на протяжении 3-5 дней после завершения терапии.

Препарат трансформируется в печени с образованием по крайней мере 6 метаболитов, которые характеризуются практическим отсутствием антисекреторной активности.

Ингибиторы 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 некоторое 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 (НПВС); 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, к замещенным бензimidазолам или к любым другим компонентам препарата. Омепразол, как и другие ингибиторы протонного насоса, не следует принимать вместе с непинавиром 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 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 эритромицина может уменьшаться, тогда как всасывание таких лекарственных средств как дигоксин может повышаться во время лечения омепразолом. Одновременное применение омепразола (20 мг в сутки) и дигоксина у здоровых добровольцев повышало биодоступность дигоксина на 10 % (в двух из десяти исследуемых лиц – до 30 %).

Непинавир, атазанавир.

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

Одновременное применение омепразола и непинавира противопоказано. Одновременное применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) снижало среднюю экспозицию непинавира примерно на 40 %, а средняя экспозиция фармакологически активного метаболита M8 снижалась примерно на 75-90 %. Взаимодействие также может быть обусловлено угнетением активности СУР2C19.

Одновременное применение омепразола с атазанавиром не рекомендуется. Одновременное применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) и атазанавира в дозе 300 мг/ритонавиром 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 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, вызванной применением дигоксина. Однако следует соблюдать осторожность при назначении высоких доз омепразола пациентам пожилого возраста. Необходимо усилить терапевтический врачебный мониторинг дигоксина.

Клонидогрел.

В процессе проведения перекрестного клинического исследования клонидогрела (нагрузочная доза – 300 мг, далее – 75 мг/сутки) в виде монотерапии и с омепразолом (80 мг одновременно с клонидогрелом) применяли на протяжении 5 дней. При одновременном применении клонидогрела и омепразола экспозиция активного метаболита клонидогрела снижалась на 46 % (день 1) и на 42 % (день 5). Среднее угнетение агрегации тромбоцитов снижалось на 47 % (через 24 часа) и на 30 % (день 5), когда клонидогрел и омепразол применяли вместе. В процессе проведения другого исследования было показано, что прием клонидогрела и омепразола в разное время не препятствовал их взаимодействию, что, вероятно, спровоцировано ингибитирующими

эффектом омепразола на СУР2C19. 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, метаболизирующиеся с участием СУР2C19.

Омепразол является умеренным ингибитором СУР2C19, основного фермента, что метаболизирует омепразол. Таким образом, метаболизм сопутствующих лекарственных средств, что также метаболизируются с участием СУР2C19, может уменьшаться, а системная экспозиция этих средств – увеличиваться. Примером таких лекарственных средств является R-варфарин и другие антиагонисты витамина K, цисплатин, диазепам и фенитоин.

У здоровых добровольцев отмечалось фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клонидогрелом (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 приводило к уменьшению экспозиции активного метаболита клонидогрела в среднем на 46 % и к уменьшению максимального ингибиторного действия (АДФ-индукцированного) агрегации тромбоцитов в среднем на 16 %. Клиническая значимость этого взаимодействия остается неизвестной. В качестве меры предосторожности необходимо избегать одновременного применения омепразола и клонидогрела.

Цисплатин.

В здоровых добровольцев введение омепразола в дозе 40 мг повышало C_{max} и AUC цисплатина 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 таクロлимуса в сыворотке крови. Нужно проводить усиленный мониторинг концентрации таクロлимуса, а также функции почек (клиренс креатинина) и при необходимости – откорректировать дозу таクロлимуса.

Зафиксировано повышение 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 СУР2C19 и/или СУР3A4.

Поскольку омепразол метаболизируется с помощью ферментов СУР2C19 и СУР3A4, лекарственные средства, как известно, подавляют активность СУР2C19 или СУР3A4, 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 СУР3A4, таких как циклоспорин, лидокаин, хинидин, эстрдиол и буденонид.

Индукторы СУР2C19 и/или СУР3A4.

Лекарственные средства, которые, как известно, индуцируют активность СУР2C19 или СУР3A4 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 примесями крови или мелена, нужно исключить наличие злокачественного заболевания, поскольку прием препарата может маскировать его симптомы и задерживать определение диагноза.

Одновременное применение атазанавира с ингибиторами протонного насоса не рекомендуется.

Омепразол, как и другие кислотоингибиторы, может снижать уровень абсорбции витамина B₁₂ (цианокобаламина) из-за гипо- или ахоригидрии. Это необходимо учитывать при лечении пациентов с дефицитом витамина B₁₂, пациентам с риском снижения усвоения витамина B₁₂ или с какими-либо во время длительной терапии.

Омепразол является ингибитором СУР2C19. В начале или в конце лечения омепразолом нужно принимать во внимание потенциальную возможность взаимодействия со средствами, которые метаболизируются СУР2C19, например с клонидогрелом.

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

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

Применение ингибиторов протонного насоса, особенно в высоких дозах и в течение длительного времени (> 1 год), может незначительно повышать риск переломов бедра, запястья и позвоночника, в основном у пациентов пожилого возраста и в случае других выявленных факторов риска. Данные исследования допускают, что ингибиторы протонного насоса могут повышать риск переломов в общем на 10-40 %.

В некоторых случаях это связано с наличием у пациента других факторов риска. Пациентам с риском остеопороза следует обеспечивать соответствующим лечением и адекватным употреблением витамина D и кальция.

Во время длительной терапии, особенно в случаях, когда срок лечения превышает 1 год, пациентам нужно находиться под регулярным медицинским наблюдением и проводить лабораторное определение содержания магния и кальция в сыворотке крови. Есть сообщения о повышении риска развития гипомагнезии при длительном применении омепразола (1 год и больше) в обычных дозах 20-40 мг в сутки.

У больных, принимающих ингибиторы протонного насоса, включая омепразол, на протяжении по крайней мере 3 месяцев может возникнуть существенная гипомагнеземия (в большинстве случаев гипомагнеземии больные принимали препарат около 1 года). После отмены препарата уровень сывороточного магния возвращается к норме. Для клинической картины гипомагнезии 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. Критерии постановки диагноза гипомагнезии – снижение концентрации магния в сыворотке крови меньше 1 мекв/л. Кроме того, были выявлены случаи, когда гипомагнеземия приводила к развитию гипокальциемии, обусловленной угнетением секреции паратормоза в условиях низкого содержания магния в организме. У некоторых пациентов наблюдалось затрудненное течение гипокальциемии и гипомагнезии, что сопровождалось развитием судорожного синдрома, нарушением ритма сердца, тетанием, психическими нарушениями и тяжелой рвотой, что приводит к ухудшению электролитного баланса.

Во время лечения антисекреторными препаратами концентрация гастролина в плазме крови увеличивается в результате снижения секреции соляной кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты увеличивается уровень хромогранина A. Увеличение концентрации хромогранина A может влиять на результаты исследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Во избежание такого влияния необходимо прекратить прием ингибитора протонного насоса за 5 дней до проведения определения уровня хромогранина A. Если уровень хромогранина A гастролина не вернулся к референтным значениям после начальных измерений, измерения следует повторить через 14 дней после отмены лечения ИПН.

В случае непереносимости некоторых сахаров следует проконсультироваться с врачом, прежде чем начать лечение этим препаратом.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Результаты эпидемиологических исследований (более 1000 беременных, роды которых прошли успешно) не выявили отрицательного действия омепразола на беременность и/или на здоровье плода/новорожденного. Препарат можно применять в период беременности только тогда, когда, 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 препарата на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами маловероятно, но нужно учитывать возможность возникновения таких побочных реакций как головокружение и нарушение зрения.

Способ применения и дозы.

Применяют внутрь перед или во время употребления пищи, не разжевывая и не переваривая капсул, запивая небольшим количеством жидкости. Режим дозирования зависит от вида и тяжести заболевания и устанавливается врачом индивидуально для каждого пациента.

Взрослые и дети с 12 лет.

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

Лечение и профилактика язвы