

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ОМЕПРАЗОЛ
(OMEPRAZOL)

Склад:

діюча речовина: omeprazol;

1 флакон містить омепразолу натрію (у перерахуванні на омепразол) 40 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Омепразол для внутрішньовенного застосування показаний як альтернатива пероральній терапії у нижчезазначених випадках.

Дорослі

- Лікування виразки дванадцятипалої кишки.
- Профілактика рецидивів виразки дванадцятипалої кишки.
- Лікування виразки шлунка.
- Профілактика рецидивів виразки шлунка.
- У комбінації з відповідними антибіотиками для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при виразковій хворобі.
- Лікування виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).
- Профілактика виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної із застосуванням НПЗП у пацієнтів категорії ризику.
- Лікування рефлюкс-езофагіту.
- Тривале лікування пацієнтів з неактивним рефлюкс-езофагітом.
- Лікування симптоматичної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.
- Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до омепразолу, заміщених бензimidазолів або до будь-якої з допоміжних речовин. Омепразол, як і інші інгібітори протонного насоса (ІПН), не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Альтернатива пероральній терапії

Пацієнтам, для яких пероральна форма препарату є неприйнятною, рекомендують застосовувати омепразол 40 мг 1 раз на добу внутрішньовенно. Пацієнтам із синдромом Золлінгера-Еллісона рекомендована початкова доза омепразолу, яку вводять внутрішньовенно, становить 60 мг на добу. Може виникнути потреба у більш високих добових дозах, тому дозу слід підбирати індивідуально. Якщо доза перевищує 60 мг на добу, її слід розділити порівну на дві частини та вводити 2 рази на добу.

Омепразол слід вводити внутрішньовенно у вигляді інфузії протягом 20-30 хв.

Інструкція щодо відновлення препарату перед введенням

Увесь вміст флакона слід розчинити приблизно в об'ємі 5 мл, а потім відразу ж розвести в об'ємі до 100 мл. Необхідно використовувати 0,9 % розчин хлориду натрію або 5 % розчин глюкози. Стабільність омепразолу залежить від рН розчину для інфузії, тому для розведення не слід використовувати інший розчинник або іншу його кількість.

Підготовка

1. За допомогою шприца відберіть 5 мл розчину для інфузії зі 100-мілілітрової пляшки або мішка для інфузії.
2. Додайте цей об'єм до флакона з ліофілізованим омепразолом, ретельно перемішайте, переконавшись, що весь препарат розчинився.
3. Відберіть розчин омепразолу назад у шприц.
4. Перенесіть розчин у мішок або пляшку для інфузії.
5. Повторіть етапи 1-4, щоб переконатися, що увесь об'єм омепразолу перенесено з флакона в мішок або пляшку для інфузії.

Альтернативний метод підготовки розчину для інфузій в еластичному контейнері

1. Двосторонню голку-перехідник приєднайте до ін'єкційної мембрани мішка для інфузії. Приєднайте інший кінець голки до флакона з ліофілізованим омепразолом.
2. Розчиніть субстанцію омепразолу шляхом прокачування інфузійного розчину вперед-назад між мішком для інфузії і флаконом.
3. Переконайтеся у тому, що весь препарат розчинився.

Отриманий розчин необхідно використати для проведення внутрішньовенної інфузії протягом 20-30 хв.

Будь-який залишок або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Особливі категорії пацієнтів

Порушення функцій нирок

Корекція дози не потрібна для пацієнтів з порушеннями функцій нирок.

Порушення функцій печінки

Для пацієнтів із порушеннями функцій печінки може виявитися достатньою добова доза препарату 10-20 мг.

Пацієнти літнього віку (>65 років)

Корекція дози не потрібна для пацієнтів літнього віку.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями є головний біль, біль у животі, запор, діарея, метеоризм та нудота /блювання.

З боку системи крові: лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, наприклад гарячка, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції/шок.

Метаболічні порушення: гіпонатріємія; гіпомагніємія, тяжка гіпомагніємія може призвести до гіпокальціємії; гіпомагніємія може також спричинити гіпокаліємію.

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

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

З боку органів зору: нечіткість зору.

З боку органів слуху: вертиго.

З боку дихальної системи: бронхоспазм.

З боку травного тракту: біль у животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання, сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, мікроскопічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи: підвищений рівень печінкових ферментів, гепатит із жовтяницею або без неї, печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з існуючими захворюваннями печінки.

З боку шкіри: дерматит, свербіж, висипання, кропив'янка, алопеція, фоточутливість, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН).

З боку кістково-м'язової системи: артралгія, міалгія, м'язова слабкість.

З боку сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи: гінекомастія.

Загальні розлади та реакції у місті введення препарату: нездужання, периферичний набряк, посилене потовиділення.

У поодиноких випадках повідомлялося про необоротне порушення зору у тяжкохворих пацієнтів, які отримали омепразол у вигляді внутрішньовенної ін'єкції, особливо у великих дозах, але причинно-наслідковий зв'язок не встановлено.

Передозування.

Існує обмежений обсяг інформації про наслідки передозування омепразолу в людини. Були описані випадки застосування препарату в дозах до 560 мг; також є окремі повідомлення про пероральне застосування одноразових доз омепразолу, що досягали 2400 мг (у 120 разів вище звичайної рекомендованої клінічної дози). Були зареєстровані випадки нудоти, блювання, запаморочення, болю в животі, діареї та головного болю. Також в поодиноких випадках повідомлялося про апатію, депресію і сплутаність свідомості.

Описані симптоми були тимчасовими, повідомлень про серйозні наслідки не надходило. Швидкість виведення препарату не змінювалася (кінетика першого порядку) зі збільшенням доз препарату. У разі необхідності проводять симптоматичне лікування.

Є дані щодо внутрішньовенного застосування препарату в дозах до 270 мг впродовж одного дня та до 650 мг протягом трьох днів, що не призвело до появи жодних дозозалежних небажаних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Результати досліджень вказують на відсутність небажаного впливу омепразолу на вагітність або здоров'я плода або новонародженої дитини. Омепразол можна застосовувати у період вагітності. Омепразол виділяється у грудне молоко, проте навряд чи впливає на дитину, якщо застосовується у терапевтичних дозах.

Діти.

Досвід застосування омепразолу для внутрішньовенного введення в педіатричній практиці обмежений.

Особливості застосування.

При наявності будь-якого тривожного симптому (наприклад значної мимовільної втрати маси тіла, періодично повторюваного блювання, дисфагії, кривавого блювання або мелени) та при підозрі або при наявності виразки шлунка необхідно виключити злоякісні пухлини, оскільки лікування може зменшити вираженість симптомів і затримати встановлення діагнозу.

У здорових добровольців відзначалася фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем (навантажувальна доза – 300 мг добова підтримувальна 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 в середньому на 46 % та зменшення максимальної інгібуючої дії (АДФ-індукованої) агрегації тромбоцитів в середньому на 16 %.

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 В₁₂ (ціанкобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію. Це слід враховувати у пацієнтів з кахіксією або факторами ризику зниження всмоктування вітаміну В при довготривалій терапії. Омепразол є інгібітором CYP2C19. На початку або по закінченню лікування омепразолом необхідно розглянути можливу взаємодію з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP2C19. Взаємодія спостерігається між клопідогрелем та омепразолом. Клінічна значущість цієї взаємодії залишається неясною. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування омепразолу і клопідогрелю.

Лікування інгібіторами протонного насоса може призвести до дещо підвищеного ризику розвитку інфекцій травного тракту, таких як *Salmonella* та *Campylobacter*.

Як і при будь-якому довгостроковому лікуванні, особливо коли період лікування омепразолом перевищує 1 рік, пацієнти повинні перебувати під постійним наглядом.

Деякі дослідження показують, що терапія інгібітором протонного насоса (ІПН) може бути пов'язана з невеликим збільшенням ризику переломів, які асоційовані з остеопорозом. Однак, в інших схожих обсерваційних дослідженнях підвищення такого ризику не було виявлено. В дослідженнях застосуванням омепразолу та езомепразолу не було виявлено зв'язку між прийомом ІПН та переломами, які викликані остеопорозом. Незважаючи на те, що причинно-наслідковий зв'язок між омепразолом/езомепразолом та остеопоротичним переломом не був доведений, пацієнтам з ризиком прогресуючого остеопорозу чи остеопоротичного перелому слід рекомендувати відповідний клінічний нагляд щодо діючих клінічних рекомендацій для цього стану.

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

Малоймовірно, що омепразол впливає на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими 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 іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Можлива взаємодія з препаратами, які метаболізуються у печінці за допомогою ферментної системи цитохрому Р450. Можуть підвищитися концентрації у плазмі крові *діазепаму, фенітоїну, ніфедипіну, варфарину, амінопіріну, антипіріну та дисульфіраму*. Як правило, таке підвищення не має істотного клінічного значення при застосуванні звичайних доз омепразолу. Проте рекомендується наглядати за пацієнтами на початку лікування та при припиненні прийому препарату, і у разі необхідності змінити дози *фенітоїну, діазепаму, варфарину та дисульфіраму*.

Через підвищене значення рН шлункового соку біодоступність *ампіциліну, кетоконазолу, ітраконазолу та заліза* може зменшитися.

Через підвищене значення рН шлункового соку супутнє введення омепразолу та *дигоксину* підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % у здорових добровольців.

Ефективність *преднізолону та циклоспорину* може зменшитись, тому іноді необхідно скоригувати дози циклоспорину.

При паралельному призначенні *антацидів, амоксициліну, дигоксину, теофіліну, циклоспорину, лідокаїну, квінідину, естрадіолу, еритроміцину, будесоніду, метопрололу або пропранололу* не спостерігалось жодної клінічно значущої взаємодії з омепразолом.

Супутнє застосування *такролімусу* та омепразолу може підвищити концентрації такролімусу у сироватці крові.

Відзначалося, що омепразол взаємодіє з деякими антиретровірусними засобами. Клінічна значущість та механізм такої взаємодії не завжди відомі. Підвищення шлункового рН протягом застосування омепразолу може змінювати всмоктування антиретровірусних препаратів. Інший механізм взаємодії через СYP 2C19.

У випадку застосування деяких антиретровірусних засобів, таких як *атазанавір, нелфінавір*, відзначалося зниження рівня останніх в сироватці крові при одночасному застосуванні з омепразолом. Тому супутнє застосування омепразолу і таких препаратів як *атазанавір та нелфінавір* не рекомендується.

Повідомлялося про підвищення рівнів у сироватці крові інших антиретровірусних засобів, таких як *саквінавір*. Існують також інші антиретровірусні препарати, при одночасному застосуванні з омепразолом рівні яких у сироватці крові лишалися незмінними.

Вплив інших препаратів на фармакокінетику омепразолу

Метаболізм: оскільки омепразол метаболізується СYP 2C19 та СYP 3A4, препарати, що пригнічують СYP 2C19, СYP 3A4 чи обидва ферменти (такі як кларитроміцин та вориконазол) можуть призводити до зростання рівнів омепразолу у сироватці крові шляхом уповільнення його метаболізму. Оскільки великі дози омепразолу переносялися добре, корекція його дози не потрібна протягом тимчасового одночасного застосування. Препарати, що індукують СYP 2C19, СYP 3A4 чи обидва ферменти (такі як рифампіцин), можуть призводити до зниження рівня омепразолу у сироватці крові шляхом прискорення його метаболізму.

Результати ряду досліджень взаємодії омепразолу з іншими препаратами продемонстрували, що омепразол у дозі 20-40 мг на добу не впливає значним чином на будь-які інші ферменти CYP, важливі для метаболізму препаратів, про що свідчить відсутність метаболічної взаємодії з субстратами CYP1A2 (такими як кофеїн, теофілін), CYP2C9 (такими як S-варфарин, піроксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (такими як метопролол, пропранолол), CYP2E1 (такими як етанол).

Повідомлялося про підвищення рівня метотрексату у деяких пацієнтів при одночасному прийомі з інгібіторами «протонної помпи». При необхідності застосування метотрексату у високих дозах слід розглянути питання про тимчасову відміну омепразолу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Омепразол, рацемічна суміш двох енантіомерів, зменшує секрецію соляної кислоти у шлунку завдяки механізму надзвичайно спрямованої дії. Омепразол інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічного впливу на протонний насос в парієтальних клітинах. Препарат при застосуванні 1 раз на добу діє швидко та забезпечує контроль шляхом оборотного пригнічення секреції соляної кислоти шлункового соку.

Омепразол є слабкою основою, яка накопичується та перетворюється в активну форму у вкрай кислому середовищі внутрішньоклітинних каналців парієтальних клітин, де він пригнічує фермент H^+-ATP азу (протонний насос). Цей ефект на заключному етапі процесу формування соляної кислоти шлункового соку є дозозалежним та забезпечує високоефективне пригнічення як базальної, так і стимульованої секреції соляної кислоти, незалежно від типу стимуляції.

Фармакодинамічні ефекти

Усі фармакодинамічні ефекти можна пояснити впливом омепразолу на секрецію соляної кислоти.

Вплив на секрецію соляної кислоти у шлунку

Внутрішньовенне введення омепразолу спричинює дозозалежне пригнічення секреції соляної кислоти у шлунку людини. Для того щоб відразу аналогічно знизити внутрішньошлункову кислотність, що досягається повторними дозами препарату по 20 мг перорально, рекомендується як перша доза внутрішньовенне введення 40 мг препарату. Це призводить до негайного зниження внутрішньошлункової кислотності та подальшого утримання цього показника зниження в середньому на 90 % протягом 24 годин як після внутрішньовенної ін'єкції, так і після внутрішньовенної інфузії.

Пригнічення секреції соляної кислоти пов'язується з площею під кривою «концентрація-час» (AUC) омепразолу та не залежить від фактичної концентрації омепразолу в плазмі крові на даний момент часу. Під час лікування омепразолом не відзначено ознак тахіфілаксії.

Вплив на H. pylori

H. pylori пов'язана із розвитком виразкової хвороби, в тому числі виразкової хвороби дванадцятипалої кишки та шлунка. *H. pylori* є основним фактором розвитку атрофічного гастриту, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку шлунка

Ерадикація *H. pylori* за допомогою омепразолу та протимікробних препаратів пов'язана з високими рівнями загояння і тривалої ремісії виразкової хвороби.

Інші ефекти, пов'язані з пригніченням секреції соляної кислоти у шлунку

Під час лікування антисекреторними препаратами сироватковий рівень гастрину підвищується у відповідь на знижену секрецію кислоти. Також у зв'язку зі зниженою шлунковою кислотністю підвищується рівень хромограніну A (CgA). Підвищення рівня CgA може завадити обстеженню на нейроендокринні пухлини. Повідомлялося, що лікування інгібіторами протонного насоса потрібно припинити за 5-14 днів до визначення CgA. Визначення слід повторити, якщо рівні не нормалізувалися до цього часу.

Збільшення числа ECL-клітин, пов'язане, можливо, зі збільшенням сироваткового рівня гастрину, спостерігається як у дітей, так і у дорослих під час тривалого лікування омепразолом. Вважають, що ці дані не мають клінічного значення.

Під час тривалого курсу лікування повідомлялося про дещо підвищену частоту появи залозових кіст у шлунку. Ці зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції соляної кислоти; цей процес є доброякісним і, ймовірно, оборотним.

Зниження кислотності шлункового соку будь-якими засобами, включаючи інгібітори протонної помпи, збільшує кількість бактерій у шлунку, що зазвичай присутні у травному тракті. Лікування препаратами, що знижують кислотність, може призвести до дещо підвищеного ризику розвитку інфекцій травного тракту, спричинених *Salmonella* та *Campylobacter*.

Фармакокінетика.

Розподіл

Передбачуваний об'єм розподілу у здорових добровольців становить приблизно 0,3 л/кг маси тіла.

Омепразол приблизно на 97 % зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм та виведення

Омепразол повністю метаболізується системою цитохрому P450 (CYP). Основна частина його метаболізму залежить від поліморфно експресованого CYP2C19, відповідального за утворення гідроксіомепразолу, основного метаболіту речовини у плазмі крові. Решта залежить від іншої специфічної ізоформи (CYP3A4), відповідальної за утворення омепразолу сульфону. Внаслідок високої спорідненості омепразолу із CYP2C19 існує можливість конкурентного пригнічення та метаболічної міжлікарської взаємодії з іншими субстратами CYP2C19. Однак через незначну спорідненість із CYP3A4 омепразол не має здатності до пригнічення метаболізму інших субстратів CYP3A4. Крім того, омепразол не чинить гальмівної дії на основні ферменти CYP.

Приблизно у 3 % представників європеїдної раси та у 15-20 % представників монголоїдної раси функціональний фермент CYP2C19 відсутній; їх відносять до так званих «повільних метаболізаторів». У цих осіб метаболізм омепразолу, можливо, каталізується переважно ферментом CYP3A4. Після повторного призначення омепразолу у дозі 20 мг 1 раз на добу середнє значення площі під кривою AUC у «повільних метаболізаторів» у 5-10 разів більша, ніж в осіб, які мають функціональний фермент CYP2C19 (у «швидких метаболізаторів»). Середні максимальні концентрації у плазмі крові були також більш високі – у 3-5 разів. Однак ці результати не впливають на дозування омепразолу.

Виведення

Загальний плазматичний кліренс становить приблизно 30-40 л/год після разової дози. Період напіввиведення омепразолу з плазми крові зазвичай менше 1 години як після разового, так і після повторного застосування препарату 1 раз на добу. Омепразол повністю виводиться з плазми крові між прийомами доз без тенденції до накопичення при його застосуванні 1 раз на добу. Майже 80 % дози омепразолу виводиться у вигляді метаболітів із сечею, а решта – із фекаліями, переважно шляхом секреції з жовчю.

AUC омепразолу збільшується при повторному застосуванні препарату. Це збільшення залежить від дози препарату і забезпечує нелінійну залежність AUC від дози після повторного застосування препарату. Така залежність від часу та дози зумовлена зменшенням пресистемного метаболізму та системного кліренсу, що, можливо, спричинено пригніченням ферменту CYP2C19 омепразолом та/або його метаболітами (наприклад сульфоном). Не було виявлено, щоб будь-який із метаболітів впливав на секрецію соляної кислоти шлункового соку.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функцій печінки

Метаболізм омепразолу в пацієнтів із порушеннями функцій печінки сповільнений, що призводить до збільшення AUC. При застосуванні омепразолу 1 раз на добу жодної тенденції до накопичення препарату не спостерігалось.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

Фармакокінетика омепразолу, у тому числі системна біодоступність та швидкість виведення, у пацієнтів зі зниженою нирковою функцією не змінюється.

Пацієнти літнього віку

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована пориста маса або порошок від білого до жовтуватого кольору.

Несумісність.

Омепразол не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, крім перелічених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності. 2 роки.

Флакони з порошком (без картонної коробки) можуть зберігатися при нормальному зовнішньому освітленні до 24 годин.

Відновлений розчин:

стабільність хіміко-фізичних властивостей після відкриття упаковки була продемонстрована протягом 12 годин при температурі 25 °C після відновлення 0,9 % розчином хлориду натрію і протягом 6 годин при температурі 25 °C після відновлення 5 % розчином глюкози.

З мікробіологічної точки зору, препарат необхідно використовувати негайно, окрім випадків, коли відновлення препарату відбувається в контрольованих та асептичних умовах, підтверджених валідаційними методами.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження.

Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100.