

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**Омал****Регистрационный номер:** ЛП-003416**Торговое наименование препарата:** Омал**Международное непатентованное или группировочное наименование:** омепразол**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения**Состав:**

1 флакон содержит:

Действующее вещество: омепразол натрия моногидрат 44,6 мг (в пересчете на омепразол 40,0 мг).*Вспомогательные вещества:* динатрия эдетата дигидрат – 1,0 мг, маннитол – 85 мг, натрия гидроксид - q.s. до pH 9,0 – 12,0.**Описание:** Лيوфилизированная масса или порошок от белого до почти белого цвета, допускается комкование.**Фармакотерапевтическая группа:** желез желудка секрецию понижающее средство – протонного насоса ингибитор.**Код АТХ:** A02BC01**Фармакологические свойства***Фармакодинамика**Механизм действия*

Омепразол представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров, снижает секрецию желудочного сока посредством высокоселективного механизма действия специфического ингибирования протонной помпы париетальных клеток желудка. Омепразол является слабым основанием, накапливается в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, активизируется и ингибирует фермент H^+ , K^+ -АТФазу. Влияние омепразола на последний этап образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты, вне зависимости от стимулирующего фактора. После внутривенного введения 40 мг омепразола действие омепразола наступает

быстро и продолжается в течение 24 ч. Максимум эффекта достигается через 2 ч. После прекращения применения препарата секреторная активность полностью восстанавливается через 3-5 суток.

Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке

Однократное внутривенное введение омепразола вызывает дозозависимое ингибирование секреции желудочного сока. Внутривенное введение 40 мг омепразола вызывает быстрое снижение желудочной кислотности в среднем на 90%, которое поддерживается на протяжении 24 ч как при внутривенной инъекции, так и при внутривенной инфузии. Ингибирование секреции кислоты зависит от площади под кривой «концентрация-время» (AUC) омепразола, а не от плазменной концентрации омепразола в данный момент времени.

Во время лечения омепразолом тахифилаксия не наблюдается.

Действие на Helicobacter pylori

Омепразол оказывает бактерицидное действие в отношении *H. Pylori in vitro*. Эрадикация *H. pylori* при применении омепразола совместно с антибактериальными препаратами сопровождается быстрым устранением симптомов, высокой степенью заживления дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и длительной ремиссией язвенной болезни.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции кислоты

Имеются сообщения о некотором повышении частоты возникновения железистых кист в желудке у пациентов, принимавших перорально в течение длительного времени препараты, понижающие секрецию желудка. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

Снижение секреции кислоты в желудке под действием ингибиторов протонного насоса (ИПН) или других кислотно-ингибирующих агентов может приводить к незначительному увеличению риска развития кишечных инфекций, вызванных такими возбудителями, как *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Clostridium difficile*.

У детей и взрослых, длительно применяющих омепразол, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с увеличением концентрации гастрина в плазме крови. Клинической значимости данное явление не имеет.

Фармакокинетика

Обладая высокой липофильностью, омепразол легко проникает в париетальные клетки слизистой оболочки желудка. В плазме крови омепразол интенсивно связывается с белками плазмы – 95%, преимущественно с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином. Объем распределения у здоровых добровольцев составляет 0,3 л/кг массы тела.

Омепразол практически полностью метаболизируется в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 (CYP) с образованием 6 фармакологически неактивных метаболитов. Основной путь метаболизма осуществляется посредством изофермента CYP2C19. Другой путь – с участием изофермента цитохрома CYP3A4. Результатом высокой аффинности омепразола к изоферменту CYP2C19 является возможность конкурентного ингибирования и метаболических взаимодействий с другими лекарственными препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментом CYP2C19. Из-за низкой аффинности к изоферменту CYP3A4 омепразол не ингибирует метаболизм других субстратов изофермента CYP3A4. Омепразол не оказывает ингибирующего действия на главные изоферменты системы цитохрома CYP. Приблизительно у 3% европеоидов и 15-20% азиатов снижена активность изофермента CYP2C19, т.е. они являются «медленными» метаболиторами. У данных лиц метаболизм омепразола, по всей вероятности, происходит преимущественно посредством изофермента CYP3A4. При повторном применении 20 мг омепразола один раз в сутки среднее значение AUC было от 5 до 10 раз выше у «медленных» метаболиторов по сравнению с лицами с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Средние пиковые плазменные концентрации также были выше от 3 до 5 раз. Эти данные не оказывают никакого влияния на режим дозирования омепразола.

Выведение

Общий плазменный клиренс составляет 0,3-0,6 л/мин после однократного введения омепразола.

Средний показатель периода полувыведения в терминальной фазе составляет 40 мин. Выводится в виде метаболитов почками (80%) и с желчью (20%).

У пациентов с нарушением функции печени отмечается увеличение AUC омепразола и значительное уменьшение плазменного клиренса.

У пациентов с нарушением функции почек не отмечено значительных изменений фармакокинетики омепразола. При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению клиренса креатинина.

У пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) незначительно снижается скорость метаболизма омепразола.

Показания к применению

Предназначен для лечения следующих заболеваний, когда применение пероральных лекарственных форм невозможно:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. профилактика рецидивов);
- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки,

ассоциированные с *Helicobacter pylori* (в составе комплексной терапии);

- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- профилактика стрессовых язв;
- рефлюкс-эзофагит;
- симптоматическая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- синдром Золлингера-Эллисона;
- профилактика попадания кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии (синдром Мендельсона).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к омепразолу или другим ингредиентам, входящим в состав препарата;
- одновременное применение с эрлотинибом, позаконазолом, нелфинавиром и атазанавиром;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 2 лет при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- детский возраст до 4 лет при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

С осторожностью

Следует применять у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью, с остеопорозом, с наличием «тревожных» симптомов: значительного снижения массы тела, повторяющейся рвоты, рвоты кровью (гематемезиса), нарушения глотания, изменением цвета кала (дегтеобразный стул – мелена), дефицита витамина В₁₂ (цианокобаламина); одновременно принимающих клопидогрел, итраконазол, варфарин, цилостоназ, диазепам, фенитоин, саквинавир, такролимус, кларитромицин, вориконазол, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, в период беременности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные по применению омепразола в период беременности и грудного вскармливания ограничены. Были получены спорадические сообщения о развитии врожденных аномалий у новорожденных детей. Применение омепразола во время беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Омепразол проникает в грудное молоко в следовых концентрациях. При необходимости назначения препарата Омепразол кормящей матери, следует решить вопрос о прекращении

грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат вводится внутривенно один раз в сутки в случаях, когда затруднен пероральный прием препарата.

Лиофилизат растворяют в 10 мл 5 % раствора декстрозы (если не прилагается специального растворителя). Приготовленный раствор следует использовать в течение 4 часов. Вводят раствор внутривенно медленно за период не менее 2,5 минут со скоростью, не превышающей 4 мл/мин.

При необходимости инфузионного введения омепразола лиофилизат растворяют в физиологическом растворе или 5 % декстрозы (если не прилагается специального растворителя), затем добавляют к 100 мл физиологического раствора или 5 % декстрозы и проводят инфузию (внутривенно капельно в течение 20-30 минут). Приготовленный раствор может храниться при комнатной температуре не более 6 часов.

Взрослым вводят по 40 мг один раз в день.

При профилактике синдрома Мендельсона 40 мг препарата вводят за 1 час до операции. В случае проведения операции более 2 часов дозу препарата следует ввести повторно.

Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона начальная доза составляет 60 мг в день. При необходимости увеличения дозы необходимо предусмотреть двукратное введение в день.

Детям (масса тела более 20 кг) применяют по 20 мг один раз в день. При необходимости доза может быть увеличена до 40 мг один раз в день.

У пациентов с нарушением функции печени суточная доза не должна превышать 20 мг.

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

У пожилых пациентов (старше 65 лет) коррекция дозы не требуется.

Приготовление раствора для инфузий перед применением

Раствор для инфузий готовят путем растворения содержимого одного флакона с лиофилизатом в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы.

1. Набрать в шприц 5 мл инфузионного раствора из флакона с растворителем или инфузионного мешка.
2. Ввести инфузионный раствор во флакон с лиофилизатом омепразола, тщательно перемешать до полного растворения препарата.
3. Набрать в шприц раствор омепразола и перенести его во флакон с растворителем или инфузионный мешок.
4. Повторить операции 1-3 до тех пор, пока весь омепразол не будет перенесено во флакон с растворителем или инфузионный мешок.

Альтернативный способ приготовления раствора для инфузий в мягких контейнерах

1. Для приготовления раствора используют двустороннюю иглу-переходник. Ввести один конец иглы во флакон с лиофилизатом, другой конец присоединить к инфузионному мешку, содержащему раствор для инфузий.
2. Растворить лиофилизат омепразола, прокачивая раствор для инфузий между инфузионным мешком и флаконом.
3. Убедиться, что лиофилизат полностью растворился, после чего отсоединить пустой флакон и удалить иглу из инфузионного мешка.

С микробиологической точки зрения разведенный раствор рекомендуется использовать немедленно.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту возникновения нельзя определить на основе имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы

редко: лейкопения, тромбоцитопения;

очень редко: агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы

редко: реакции гиперчувствительности (лихорадка, ангионевротический отек, анафилактические реакции/анафилактический шок).

Со стороны обмена веществ и питания

редко: гипонатриемия;

частота неизвестна: гипوماгния (см. раздел «Особые указания»). Тяжелая гипوماгния может привести к развитию гипокальциемии и гипокалиемии.

Нарушения психики

нечасто: бессонница;

редко: агитация, спутанность сознания, депрессия, агрессия, галлюцинации.

Со стороны нервной системы

часто: головная боль;

нечасто: головокружение, парестезии, сонливость;

редко: нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органа зрения

редко: нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

нечасто: вертиго.

Со стороны дыхательной системы

редко: бронхоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: боль в области живота, запор, диарея, метеоризм, тошнота, рвота;

редко: сухость слизистой оболочки полости рта, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта;

очень редко: диспепсия;

частота неизвестна: микроскопический колит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов;

редко: гепатит (с желтухой или без);

очень редко: печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с предшествующими заболеваниями печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;

редко: фотосенсибилизация, алопеция;

очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некроз (синдром Лайелла).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

нечасто: перелом бедра, костей запястья, позвонков;

редко: миалгия, артралгия;

очень редко: мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

редко: интерстициальный нефрит.

Со стороны половых органов и молочной железы

очень редко: гинекомастия.

Прочие

нечасто: недомогание, периферические отеки;

редко: повышенное потоотделение.

Имелись единичные сообщения о возникновении необратимого нарушения функции зрения у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями на фоне внутривенных инъекций омепразола в больших дозах, однако причинно-следственная связь между терапией омепразолом и нарушением функции зрения не была установлена.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, головокружение, боли в области живота, диарея, головная боль.

В отдельных случаях наблюдались апатия, депрессия, спутанность сознания.

Лечение: симптоматическая терапия. Гемодиализ недостаточно эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние омепразола на фармакодинамику других лекарственных препаратов

Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении омепразолом может привести к снижению или повышению всасывания других лекарственных препаратов, биодоступность которых в большой степени определяется кислотностью желудочного сока (в т.ч. позаконазол, эрлотиниб, кетоконазол, итраконазол, дигоксин, препараты железа и цианкобаламин).

Следует избегать одновременного приема омепразола с позаконазолом и эрлотинибом.

При одновременном применении атазанавира и нелфинавира с омепразолом может наблюдаться значительное снижение их плазменной концентрации, в связи с этим одновременное применение указанных препаратов не рекомендуется.

Биодоступность дигоксина при одновременном применении с омепразолом повышается на 10%. Следует соблюдать особую осторожность при одновременном применении этих препаратов у пожилых людей.

В перекрестном клиническом исследовании клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая доза 75 мг в сутки) в виде монотерапии и в комбинации с омепразолом (80 мг в сутки одновременно с клопидогрелом) применяли в течение 5 дней. При этом биодоступность активного метаболита клопидогрела снизилась на 46% (день 1) и на 42% (день 5), уровень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снизился на 47% (день 1) и на 0% (день 5) при одновременном применении омепразола и клопидогрела. В другом исследовании установлено, что применение клопидогрела и омепразола в разные моменты времени не исключает их взаимодействие, что, вероятно, обусловлено ингибирующим эффектом омепразола на активность фермента CYP2C19. В ходе наблюдений и клинических исследований получены противоречивые данные о наличии или отсутствии повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений при одновременном применении омепразола и клопидогрела.

При одновременном применении с омепразолом возможно повышение плазменной концентрации и увеличение периода полувыведения варфарина (*R*-варфарин) и других антагонистов витамина К, цилостазола, диазепама, фенитона, а также других препаратов, метаболизирующихся в печени посредством изофермента CYP2C19 (может потребоваться снижение доз этих препаратов).

При применении омепразола пациентами, получающими *варфарин* или другие антагонисты витамина К, необходим тщательный мониторинг международного нормализованного отношения (МНО). В ряде случаев может потребоваться снижение дозы варфарина или другого антагониста витамина К. В то же время, у пациентов, длительно принимающих варфарин, совместное применение омепразола в дозе 20 мг один раз в сутки не вызывало изменения времени коагуляции.

Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки у здоровых добровольцев приводило к увеличению $C_{\max}$ и AUC *цилостазола* на 18% и 26%, соответственно; для одного из активных метаболитов *цилостазола* увеличение составило 29% и 69%, соответственно.

При одновременном применении *фенитоина* рекомендуется измерять концентрацию фенитоина в плазме крови в течение первых двух недель после начала лечения омепразолом. В ряде случаев может потребоваться коррекция дозы фенитоина. В то же время, у пациентов, длительно принимающих фенитоин, одновременное применение с омепразолом в дозе 20 мг один раз в сутки не вызывало изменения концентрации фенитоина в плазме крови.

Омепразол при одновременном применении повышает плазменную концентрацию *такролимуса*, что может потребовать коррекции дозы. Необходимо проводить контроль концентрации *такролимуса* в плазме крови, а также измерять клиренс креатинина.

При одновременном применении с омепразолом отмечается повышение плазменной концентрации *саквинавира/ритонавира* до 70%, при этом переносимость лечения пациентами с ВИЧ-инфекцией не ухудшается.

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации *метотрексата* на фоне совместного применения с ИПН. При назначении высоких доз *метотрексата* следует рассмотреть возможность временной отмены омепразола.

Омепразол не влияет на метаболизм лекарственных препаратов, метаболизм которых осуществляется с помощью изофермента CYP3A4, таких как *циклоспорин*, *лидокаин*, *хинидин*, *эстрадиол*, *эритромицин* и *будесонид*.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику омепразола

Одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 (такими как *klarитромицин*, *вориконазол*) может привести к увеличению плазменной концентрации омепразола за счет замедления его метаболизма. Одновременное применение омепразола и *вориконазола* может приводить к увеличению AUC омепразола более чем в 2 раза. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы омепразола, однако, это может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном применении омепразола.

Индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 (например, *рифампицин, препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum)*) могут ускорять метаболизм омепразола, снижая тем самым его концентрацию в плазме крови.

Не установлено клинически взаимодействия омепразола с *антацидными препаратами, теофиллином, кофеином, S-вафарином, пироксикамом, диклофенаком, напроксеном, хинидином, лидокаином, пропанолом, метопрололом, этанолом.*

Особые указания

При подозрении на язву желудка на ранних стадиях необходимо пройти рентгенологическое или эндоскопическое обследование для установки правильного диагноза и назначения адекватного лечения.

При наличии «тревожных» симптомов (значительная потеря веса, рекуррентная рвота, дисфагия, рвота кровью, мелена), а также при наличии язвы желудка или при подозрении на нее перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного процесса, поскольку лечение омепразолом может маскировать симптоматику и таким образом задержать постановку правильного диагноза.

Пациенты, принимающие препарат в течение длительного периода (особенно более 1 года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.

Омепразол может снизить абсорбцию витамина B₁₂ вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать при применении препарата Омепразол у пациентов с недостаточностью или с риском развития дефицита витамина B₁₂ при длительной терапии.

Гипомагниемия. Тяжелая форма гипомагниемии наблюдалась у пациентов, проходивших лечение ИПН, в том числе омепразолом, в течение как минимум трех месяцев и в большинстве случаев при лечении в течение года. Отмечались серьезные проявления гипомагниемии, такие как хроническая усталость, тетания, судороги, делирий, головокружение и желудочковые аритмии, однако они могут начинаться постепенно и оставаться незамеченными. У большинства пациентов гипомагниемия исчезала после дополнительного приема препаратов магния и прекращения приема ИПН.

Для пациентов, которым может потребоваться длительное лечение омепразолом и/или принимающим ИПН совместно с дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретиками), следует рассмотреть возможность измерения содержания магния перед началом терапии ИПН и периодического контроля во время проведения лечения.

Применение ИПН, особенно при их использовании в больших дозах и в течение продолжительного периода (>1 года), может привести к умеренному повышению риска возникновения перелома бедра, запястья и тел позвонков, особенно у пожилых людей или

при наличии других известных факторов риска. Проведение исследования позволяют предположить, что прием данных препаратов может повысить риск переломов на 10-40 %. В определенной степени это повышение риска может быть следствием воздействия других факторов. Пациенты, подверженные риску развития остеопороза, должны проходить лечение в соответствии с применимыми клиническими рекомендациями и принимать в необходимом количестве препараты витамина D и кальция.

Во время применения препаратов, уменьшающих секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме крови увеличивается. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA) в плазме крови, что может привести к ложноположительным результатам при диагностике пациентов с подозрением на нейроэндокринные опухоли. Для предотвращения, данного влияния терапию ингибиторами протонного насоса необходимо приостановить не менее чем на 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При приеме препарата Омепразол может возникать головокружение, сонливость, нарушение зрения, поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг.

По 40 мг омепразола во флакон из прозрачного стекла гидролитического класса I, укупоренный резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым кольцом, возможно наличие пластикового колпачка. На алюминиевом колпачке допускается наличие маркировки «Jodas».

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 5 флаконов на пластиковый поддон или без поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

Для стационаров: По 25, 50 и 100 флаконов вместе с соответствующим количеством инструкций по применению в коробку картонную с разделительными перегородками или без них.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанной на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска:

Отпускают по рецепту.

Производитель

Станекс Драгз энд Кемикалз Pvt. Ltd., Участок № 112, Фаза - 3, ИДА, Черлапалли, Хайдарабад - 500059, штат Телангана, Индия.

Произведено по заказу Джодас Экспоим Pvt. Ltd., Индия.

Владелец РУ:

ООО «Джодас Экспоим», Россия. 109651 г. Москва, ул. Перерва, д.9, стр. 1.

Директор по экономике

ООО «Джодас Экспоим»



Джиоти Лумба

