МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-002262/07-041215
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ультоп®

Ultop®

наименование лекарственного препарата

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг

лекарственная форма, дозировка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения

произведено Софаримекс-Индустрия Кимика э Фармасуэтика Лда, Португалия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 041215 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения **Ультоп®**	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения **Ультоп®**

ULTOP®	Ultop®
Торговое название: Ультоп®	**Торговое наименование препарата**: Ультоп®
Международное непатентованное название: омепразол	**Международное непатентованное наименование**: омепразол
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика.** Ингибирует фермент Н+ К+ АТФ-азу («протонный насос») в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию синтеза соляной кислоты. Это приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя. После однократного введения препарата фармакологический эффект сохраняется в течение 24 часов. **Фармакокинетика.** Связь с белками плазмы - 95%. Омепразол практически полностью метаболизируется в печени. Является ингибитором ферментной системы CYP2C19. Период полувыведения после внутривенного введения составляет 40 минут и не изменяется при длительном лечении. Выведение почками (70-80%) и с желчью (20-30%). При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению клиренса креатинина.	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** **Омепразол является рацемической смесью двух энантиомеров, снижает секрецию соляной кислоты за счет специфического ингибирования протонной помпы париетальных клеток желудка. При однократном применении препарат быстро действует и оказывает обратимое угнетение секреции соляной кислоты.** ***Механизм действия*** **Омепразол является слабым основанием, переходит в активную форму в кислой среде канальцев клеток пристеночного слоя слизистой оболочки желудка, где активируется и ингибирует H^+/K^+-АТФазу протонной помпы. Препарат оказывает дозозависимое действие на последний этап синтеза соляной кислоты, угнетает как базальную, так и стимулированную секрецию независимо от стимулирующего фактора.** ***Влияние на секрецию желудочного сока***

	Внутривенное введение омепразола оказывает дозозависимое угнетение секреции соляной кислоты у людей. Для того чтобы достичь быстрого снижения внутрижелудочковой кислотности, рекомендуется внутривенное введение 40 мг омепразола, после которого происходит быстрое снижение внутрижелудочковой секреции, которое поддерживается в течение 24 часов. **Степень угнетения секреции соляной кислоты пропорциональна площади под кривой «концентрация-время» (AUC) омепразола и не пропорциональна действительной концентрации препарата в плазме крови в данный момент времени.** **Во время лечения омепразолом, тахифилаксия не отмечалась.** **У пациентов, принимавших внутрь в течение длительного времени препараты, понижающие секрецию желез желудка, чаще отмечалось образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA) в плазме крови.**

	Повышение концентрации CgA в плазме крови может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния терапию ингибиторами протонного насоса необходимо приостановить за 5 дней до проведения исследования концентрации CgA в плазме крови. Если через 5 дней концентрации гастрина и CgA в плазме крови не вернулись к нормальным значениям, исследование следует повторить через 14 дней после прекращения применения омепразола. **У детей и взрослых пациентов, длительно принимавших омепразол, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с увеличением концентрации гастрина в сыворотке крови. Клинической значимости данное явление не имеет.** **Снижение секреции соляной кислоты в желудке под действием ингибиторов протонного насоса или других снижающих кислотность желудка средств, приводит к повышению роста нормальной микрофлоры кишечника, что в свою очередь может приводить к незначительному увеличению риска развития кишечных инфекций, вызванных бактериями рода *Salmonella***

	spp. **и** ***Campylobacter spp.*****, а у госпитализированных пациентов, вероятно, также бактерией** ***Clostridium difficile.***
	Фармакокинетика
	Распределение
	Объем распределения у здоровых добровольцев составляет 0,3 л/кг, сходный показатель определяется у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов пожилого возраста и у пациентов с печеночной недостаточностью объем распределения несколько снижен. Омепразол связывается с белками плазмы крови приблизительно на 95 %.
	Метаболизм и экскреция
	После внутривенного введения средний показатель периода полувыведения в терминальной фазе составляет 40 минут, общий клиренс составляет от 0,3 до 0,6 л/мин. Во время лечения не отмечается изменения длительности периода полувыведения.
	Омепразол полностью метаболизируется с участием ферментной системы цитохрома Р450. Метаболизм препарата в основном зависит от специфического изофермента CYP2C19, который отвечает за образование основного метаболита – гидроксиомепразола. Метаболизм оставшейся части

	осуществляется изоферментом CYP3A4, при этом образуется сульфопроизводное омепразола. Метаболиты не оказывают влияния на желудочную секрецию кислоты. Около 80 % от внутривенно введенной дозы выводится в виде метаболитов почками, а остальная часть – через кишечник. ***Особенности фармакокинетики в некоторых группах пациентов*** **Приблизительно у 3 % населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм омепразола, в основном, осуществляется с помощью изофермента CYP3A4, и при повторном применении 20 мг омепразола однократно в сутки средняя площадь под кривой «концентрация-время» в 5-10 раз выше, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови у пациентов со сниженной активностью изофермента повышены приблизительно в 3-5 раз. Отмеченные особенности не влияют на дозу и способ применения препарата Ультоп®.** **У пациентов с нарушением функции почек экскреция омепразола не претерпевает каких-либо изменений. Отмечается повышение периода полувыведения у пациентов с**

	нарушением функции печени, однако, омепразол не кумулирует при приеме 1 раз в сутки. **Скорость метаболизма омепразола у пациентов пожилого возраста (75-79 лет) в некоторой степени снижена.**
Показания к применению - Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; - Рефлюкс-эзофагит; - Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), стрессовые язвы; - Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori* (в сочетании с антибиотиками, в составе комплексной терапии); - Синдром Золлингера-Эллисона; - Профилактика попадания кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии (синдром Мендельсона).	**Показания к применению** **В качестве альтернативы терапии для приема внутрь при невозможности ее проведения:** • **при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в т. ч. профилактика рецидивов;** • **при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), рефлюкс-эзофагите, в т. ч. профилактике рецидивов;** • **для профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); стрессовые язвы;** • **при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии);**

	• **при синдроме Золлингера-Эллисона и других патологических состояниях, связанных с повышенной желудочной секрецией;** • для профилактики **аспирации** кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии (синдром Мендельсона).
Противопоказания Повышенная чувствительность к препарату, детский возраст, период лактации.	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к омепразолу, **замещенным бензимидазолам или любому из компонентов препарата.** • **Одновременное применение с эрлотинибом, позаконазолом, атазанавиром, нелфинавиром и препаратами Зверобоя продырявленного.** • **Одновременное применение с кларитромицином у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).** • Детский возраст **до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены для данной лекарственной формы).**
С осторожностью – почечная и/или печеночная недостаточность.	**С осторожностью** Почечная и/или печеночная

	недостаточность, **остеопороз, беременность, одновременное применение с клопидогрелом, итраконазолом, варфарином, цилостазолом, диазепамом, фенитоином, саквинавиром, такролимусом, кларитромицином, вориконазолом, рифампицином, наличие «тревожных» симптомов (значительное снижение массы тела, повторяющаяся рвота, рвота с примесью крови, нарушение глотания, изменение цвета кала [дегтеобразный стул] и другие [см. раздел «Особые указания»]), дефицит витамина B_{12} (цианокобаламина).**
Беременность и период лактации Следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным женщинам. Лечение показано в случаях, когда потенциальное благотворное действие препарата на организм матери оправдывает риск для плода. В период лечения грудное вскармливание не рекомендовано.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** **Результаты исследований указывают на отсутствие неблагоприятного влияния на течение беременности, здоровье плода и новорожденного ребенка. Омепразол можно применять при беременности. Омепразол выделяется с грудным молоком. Однако при применении в терапевтических дозах воздействие на ребенка маловероятно.**
Способ применения и дозы При невозможности проведения пероральной терапии пациентам с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки или	**Способ применения и дозы** При невозможности проведения терапии **внутрь** пациентам с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки или рефлюкс-

рефлюкс-эзофагитом рекомендуется назначать внутривенное введение препарата Ультоп в дозе 40 мг один раз в сутки. Пациентам с синдромом Золингера-Эллисона рекомендуется начальное внутривенное введение Ультопа в дозе 60 мг в сутки. Дозы подбираются индивидуально, иногда требуется введение более высокой дозы. Если величина суточной дозы превышает 60 мг, то доза должна быть разделена на два введения. Инфузионный раствор препарата Ультоп вводится внутривенно капельно в течение 20-30 минут. Рекомендуется вводить инфузионный раствор сразу же после его приготовления. *Пациенты с нарушенной функцией почек* - нет необходимости проводить коррекцию дозы. *Пациенты с нарушенной функцией печени* - период полувыведения омепразола более продолжителен, рекомендуется уменьшение суточной дозы до 10-20 мг. *Пациентам пожилого возраста* корректировки дозы не требуется. ***Приготовление инфузионного раствора Ультопа.*** Растворяют лиофилизированный порошок омепразола в 100 мл 5 % инфузионного раствора декстрозы (глюкозы) или в 100 мл инфузионного физиологического раствора. Инфузионный раствор на 5 % декстрозе	эзофагитом рекомендуется назначать внутривенное введение препарата Ультоп® в дозе 40 мг **1** раз в сутки. Пациентам с синдромом **Золлингера**-Эллисона рекомендуется начальное внутривенное введение **препарата** Ультоп® в дозе 60 мг в сутки. Дозы подбираются индивидуально, иногда требуется введение более высокой дозы. Если величина суточной дозы превышает 60 мг, то доза должна быть разделена на **2** введения. **Для профилактики аспирации кислого содержимого желудка в дыхательные пути во время общей анестезии (синдром Мендельсона) препарат Ультоп® назначают накануне на ночь в дозе 40 мг и не менее чем за 2 часа до анестезии/операции в дозе 40 мг.** **После окончания парентеральной терапии для подавления секреции кислоты рекомендуется проведение антисекреторной терапии лекарственными формами для приема внутрь (например, омепразол 40 мг 1 раз в сутки в течение 4-х недель).** Инфузионный раствор препарата Ультоп® вводится внутривенно капельно в течение 20-30 минут. Рекомендуется вводить инфузионный раствор сразу же после его приготовления. *Пациенты с **нарушением функции** почек* **Н**ет необходимости проводить коррекцию

должен быть использован в течение 6 часов. Инфузионный раствор на физиологическом растворе должен быть использован в течение 12 часов.	дозы. *Пациенты с **нарушением функции** печени* **Для пациентов с нарушением функции печени суточная доза 10-20 мг в сутки может быть достаточной, поскольку у этих пациентов удлинен период полувыведения.** *Пациенты пожилого возраста* **Коррекция** дозы не требуется. ***Приготовление инфузионного раствора препарата Ультоп®*** Растворяют лиофилизированный порошок омепразола в 100 мл 5 % инфузионного раствора декстрозы (глюкозы) или в 100 мл инфузионного физиологического раствора. Инфузионный раствор на 5 % декстрозе должен быть использован в течение 6 часов. Инфузионный раствор на физиологическом растворе должен быть использован в течение 12 часов. **До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц.** ***Приготовление раствора для инфузий во флаконах*** 1. **Набрать шприцем 5 мл раствора для инфузий из флакона.** 2. **Ввести раствор для инфузий во флакон с лиофилизированным порошком омепразола, встряхнуть флакон с лиофилизированным порошком омепразола, встряхнуть флакон до полного растворения**

	препарата. **3. Набрать в шприц раствор омепразола.** **4. Перенести раствор омепразола во флакон.** **5. Повторить операции 1-4 для того, чтобы перенести весь препарат из флакона.**
Побочное действие В редких случаях могут возникать следующие, обычно обратимые, побочные реакции: *Со стороны пищеварительной системы:* диарея или запор, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, синдром раздраженного кишечника, изжога, сухость во рту, нарушения вкуса, стоматит, панкреатит (в том числе возможен фульминантный), потеря аппетита, изменение цвета каловых масс, кандидоз пищевода, атрофия слизистой оболочки языка, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов и билирубина в плазме; у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени – гепатит (в т. ч. с желтухой), нарушение функции печени или печеночная энцефалопатия. *Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, агрессивность, апатия, нервозность, возбуждение, сонливость, бессонница, тремор, вертиго,	**Побочное действие** **Для указания частоты встречаемости побочных эффектов была использована Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):** **очень часто ≥ 1/10** **часто от ≥ 1/100 до < 1/10** **нечасто от ≥ 1/1000 до < 1/100** **редко от ≥1/10000 до < 1/1000** **очень редко < 1/10000** **частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.** ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*** **редко: лейкопения, тромбоцитопения;** **очень редко: агранулоцитоз, панцитопения.** ***Нарушения со стороны иммунной системы:*** **редко: реакции гиперчувствительности (например, лихорадка,**

парестезии, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания; у больных с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени - энцефалопатия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* стенокардия, тахикардия, брадикардия, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, васкулиты, периферические отеки. *Со стороны мочеполовой системы:* интерстициальный нефрит, инфекции мочевыводящих путей, микроскопическая пиурия, протеинурия, гематурия, глюкозурия, повышение концентрации креатинина в сыворотке, гинекомастия, боль в яичках. *Со стороны опорно-двигательного аппарата:* мышечная слабость, миалгия, артралгия, оссалгия (боль в костях), мышечные судороги. *Со стороны системы кроветворения:* панцитопения, агранулоцитоз, анемия (в том числе гемолитическая анемия), нейтропения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, лейкопения. *Со стороны кожных покровов:* петехии, кожный зуд, кожная сыпь; в отдельных случаях – фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, выпадение волос, алопеция, петехии,	**ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).** ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*** **редко: гипонатриемия;** **частота неизвестна: гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипомагниемия может ассоциироваться с гипокалиемией.** ***Нарушения психики:*** **нечасто: бессонница;** **редко: возбуждение, спутанность сознания, депрессия;** **очень редко: агрессия, галлюцинации.** ***Нарушения со стороны нервной системы:*** **часто: головная боль;** **нечасто: головокружение, парестезия, сонливость;** **редко: нарушение вкуса.** ***Нарушения со стороны органа зрения:*** **редко: нечеткость зрительного восприятия.** ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*** **нечасто: вертиго.** ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*** **редко: бронхоспазм.** ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:***

сухость кожи, эпидермальный токсический некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. *Со стороны органов дыхания:* боль в горле, кашель, обильное носовое кровотечение. *Со стороны органов чувств:* звон в ушах, невыраженные нарушения зрения и слуха. *Аллергические реакции:* крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, интерстициальный нефрит, анафилактический шок, лихорадка. *Лабораторные показатели*: гипогликемия, гипонатриемия. *Прочие:* боль в спине, усиление потоотделения; редко – образование желудочных гландулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, носит доброкачественный, обратимый характер), общая утомляемость, общая слабость, повышение массы тела, лихорадка.	**часто: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор;** **редко: сухость слизистой оболочки полости рта, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта;** **частота неизвестна: микроскопический колит.** ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*** **нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови;** **редко: гепатит (с желтухой или без);** **очень редко: печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени;** ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*** **нечасто: дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;** **редко: алопеция, фотосенсибилизация;** **очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.** ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*** **редко: артралгия, миалгия;** **очень редко: мышечная слабость.** ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*** **редко: интерстициальный нефрит.** ***Нарушения со стороны половых органов и***

	молочной железы: **очень редко: гинекомастия.** ***Общие расстройства и нарушения в месте введения:*** **нечасто: недомогание, периферические отеки;** **редко: повышенное потоотделение.** **Имелись сообщения о необратимом нарушении функции зрения у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями на фоне внутривенных инъекций омепразола в больших дозах. Однако причинно-следственная связь между ухудшением функции зрения и терапией омепразолом не была установлена.**
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Взаимодействие омепразола с другими лекарственными препаратами отмечается редко. Существует вероятность взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются в печени с участием энзима системы цитохрома Р450. Концентрации в плазме крови *диазепама, фенитоина, нифедипина, варфарина, аминопирина, антипирина* и *дисульфирама* могут увеличиться. Как правило, это повышение клинически незначимо для обычных доз омепразола. Тем не менее, рекомендуется проводить	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Влияние омепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов*** **Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении омепразолом и другими ингибиторами протонного насоса может привести к снижению или повышению абсорбции других препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды.** **Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение омепразолом может привести к снижению всасывания**

мониторинг пациентов при начале или отмене лечения Ультопом, а также при необходимости корректировать дозы *фенитоина, диазепама, варфарина* и *дисульфирама*. При одновременном назначении *кларитромицина* концентрации кларитромицина и омепразола в сыворотке крови увеличиваются. Увеличение уровня pH желудочного сока может привести к снижению биодоступности *ампициллина, кетоконазола, итраконазола* и *препаратов железа*. Одновременное назначение омепразола и дигоксина здоровым людям увеличивает биодоступность дигоксина на 10% из-за повышенного уровня pH в желудке. Эффективность *преднизолона* и *циклоспорина* может быть снижена. Поэтому иногда требуется корректировать дозу циклоспорина. При одновременном назначении антацидов, амоксициллина, дигоксина, теофиллина, лидокаина, хинидина, метопролола или пропранолола клинически значимого взаимодействия не было установлено.	**позаконазола, эрлотиниба, витамина B_{12} (цианокобаламина), кетоконазола и итраконазола, а также повышению всасывания таких препаратов, как дигоксин. Одновременное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10 % (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30 % у 20 % пациентов).** **Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При одновременном применении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омепразолом отмечается снижение их концентрации в сыворотке крови. В связи с этим одновременное применение омепразола с антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется.** **При одновременном применении**

	омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке крови, при применении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. **Омепразол ингибирует изофермент CYP2C19 – основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Одновременное применение омепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, варфарин (R-варфарин) или другие антагонисты витамина К, фенитоин и цилостазол, может привести к замедлению метаболизма этих препаратов. Рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме крови при одновременном применении фенитоина и омепразола. В то же время у пациентов, длительно принимающих фенитоин, одновременное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки не вызывает изменения концентрации фенитоина в плазме крови.** **При применении омепразола пациентами, получающими варфарин или другие антагонисты витамина К, необходим мониторинг международного нормализованного отношения (МНО), в ряде случаев может понадобиться**

	снижение дозы варфарина или другого антагониста витамина К. В то же время у пациентов, длительно принимающих варфарин, одновременное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки не вызывает изменения времени коагуляции. **Применение омепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки приводит к увеличению C_{max} и AUC для цилостазола и одного из активных его метаболитов.** **Отмечено фармакокинетическое / фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут) и омепразолом (80 мг/сут внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела, и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. Не доказано повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при одновременном применении клопидогрела, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибиторов протонного насоса, в том числе омепразола в дозе 20 мг/сут. Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или**

	отсутствии повышенного риска тромбоэмболических сердечно-сосудистых осложнений на фоне одновременного применения клопидогрела и ингибиторов протонного насоса. **При применении клопидогрела одновременно с фиксированной комбинацией 20 мг эзомепразола и 81 мг АСК экспозиция активного метаболита клопидогрела снизилась почти на 40 % по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным приемом АСК в низкой дозе.** **Омепразол не влияет на метаболизм препаратов, метаболизм которых осуществляется изоферментом CYP3A4, таких как циклоспорин, лидокаин, хинидин, эстрадиол, эритромицин и будесонид.** **Не выявлено влияния омепразола на следующие препараты: антацидные средства, кофеин, теофиллин, хинидин, лидокаин, пироксикам, диклофенак, напроксен, метопролол, пропранолол и этанол.** **При одновременном применении омепразола и такролимуса было**

	отмечено повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови. **У некоторых пациентов отмечали незначительное повышение концентрации метотрексата в плазме крови на фоне одновременного применения с ингибиторами протонного насоса. При назначении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены омепразола.** ***Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику омепразола*** **В метаболизме омепразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Одновременное применение омепразола и ингибиторов изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, таких как эритромицин, кларитромицин и вориконазол, может приводить к повышению концентрации омепразола в плазме крови за счет замедления метаболизма омепразола. Одновременное применение вориконазола и омепразола приводит к более чем двукратному увеличению AUC для омепразола. В связи с хорошей переносимостью высоких доз омепразола, при непродолжительном одновременном применении указанных препаратов не требуется коррекции дозы омепразола.** **Лекарственные препараты,**

	индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты Зверобоя продырявленного, при одновременном применении с омепразолом могут приводить к снижению концентрации омепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма омепразола. **Одновременный прием омепразола с амоксициллином или метронидазолом не влияет на концентрацию омепразола в плазме крови.**
Особые указания Перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного процесса (особенно при язве желудка), т. к. лечение, маскируя симптоматику, может отсрочить постановку правильного диагноза. Для пациентов пожилого возраста корректировка дозы препарата не требуется. Биодоступность омепразола увеличивается у пациентов с циррозом печени, однако увеличение токсичности не отмечалось. Суточная доза не должна превышать 20 мг. Для пациентов с заболеваниями почек корректировка дозы не требуется. Проведение диализа у пациентов с хроническими заболеваниями почек не оказывает воздействия на	**Особые указания** **При подозрении на язву желудка на ранних стадиях необходимо пройти рентгеновское и эндоскопическое обследование для установки правильного диагноза и назначения адекватного лечения.** **При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка) следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку лечение препаратом Ультоп® может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку**

фармакокинетические свойства омепразола. *Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами* В обычных дозировках препарат не оказывает влияния на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания.	**диагноза.** **По результатам исследований отмечено фармакокинетическое / фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут) и омепразолом (80 мг/сут внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Поэтому следует избегать одновременного применения омепразола и клопидогрела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).** **В некоторых исследованиях отмечено, что терапия ингибиторами протонного насоса может незначительно повышать риск связанных с остеопорозом переломов, однако в других подобных исследованиях повышение риска не отмечено.** **В рандомизированных, двойных слепых, контролируемых клинических исследованиях омепразола и эзомепразола, включая два исследования с длительностью терапии более 12 лет, не была подтверждена связь переломов на фоне остеопороза с применением ингибиторов протонной помпы.**

	Хотя причинно-следственная связь применения омепразола/эзомепразола с переломами на фоне остеопороза не установлена, пациенты с риском развития остеопороза или переломов на его фоне должны находиться под соответствующим клиническим наблюдением. **Снижение секреции соляной кислоты в желудке под действием ингибиторов протонной помпы или других кислото-ингибирующих агентов приводит к повышению роста нормальной микрофлоры кишечника, что в свою очередь может приводить к незначительному увеличению риска развития кишечных инфекций, вызванных бактериями рода *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.*, а также, вероятно, бактерий *Clostridium difficile* у госпитализированных пациентов.**
Форма выпуска Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий во флаконе из бесцветного стекла, содержащий 40 мг омепразола, укупоренный резиновой пробкой, алюминиевым колпачком и пластиковой защитной крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	**Форма выпуска** **Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг.** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий во флаконе из бесцветного **стекла, укупоренный** резиновой пробкой, алюминиевым колпачком и пластиковой защитной крышкой. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения Хранить при температуре не выше 25°С, в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек** По рецепту.	**Условия хранения** **При** температуре не выше **25 °С,** в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска** **Отпускают** по рецепту.

Представитель фирмы Т. В. Тамкович

KRKA,
tovarna zdravil, d.d.,
Novo mesto
9452