

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІМЗЕР

(LIMZER)

Склад:

діючі речовини: 1 капсула містить омепразолу 20 мг, домперидону 30 мг;

допоміжні речовини: нейтральні мікропелети*, гіпромелоза, тальк, метакрилатного сополімеру дисперсія, натрію гідроксид, кремнію діоксид колоїдний безводний, етилцелюлоза, титану діоксид (E 171), триацетин, гліцерол моностеарат, полісорбати, магнію стеарат, гіпромелози фталат, дибутилсебацинат, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172);

оболонка капсули: желатин, метилпарагідроксибензоат (E 218), пропілпарагідроксибензоат (E 216), понсо 4 R (E 124), жовтий захід FCF (E 110), титану діоксид (E 171);

**нейтральні мікропелети:* сахароза, крохмаль кукурудзяний, повідон, гіпромелоза.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули розміром «3» з корпусом оранжевого та кришечкою червоного кольору, що містять суміш: пелети білого або майже білого кольору та пелети коричневого або жовтуватого-коричневого кольору, що мають сферичну або овальну форму.

Фармакотерапевтична група.

Засоби для лікування кислотозалежних станів. Код АТХ А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований лікарський засіб, дія якого зумовлена компонентами, що входять до його складу.

Омепразол належить до противиразкових засобів, які пригнічують базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти в обкладкових клітинах шлунка внаслідок специфічної дії на Н-К-АТФ-азу (протонна помпа). Антисекреторний ефект після прийому омепразолу розвивається дуже швидко протягом першої години та зберігається протягом доби. Омепразол завдяки своїй високій ліпофільності легко проникає у парієтальні клітини шлунка, концентрується в них і

чинить цитопротекторну дію. Інгібуючий ефект нарастає у перші 4 дні прийому. Омепразол не впливає на моторику шлунково-кишкового тракту.

Домперидон блокує периферичні дофамінові рецептори, усуває інгібуючий вплив дофаміну на моторну функцію травного тракту і підвищує евакуаторну і рухову активність шлунка. Чинить протиблювальну дію, заспокоює гикавку та усуває нудоту. Погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, практично не впливає на дофамінові рецептори головного мозку.

Фармакокінетика.

Не вивчалась.

Клінічні характеристики.

Показання.

Функціональна диспепсія, рефлюкс-езофагіт, уповільнена евакуація вмісту шлунка та гастропарез.

Протипоказання.

Лімзер протипоказаний:

- хворим із встановленою підвищеною чутливістю до препарату, або до допоміжних речовин;
- хворим з пролактин-секреторною пухлиною гіпофіза (пролактиномою);
- хворим з тяжкими або помірними порушеннями функції печінки та/або нирок (див. розділ «Особливості застосування»);
- хворим з відомим подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTс;
- хворим зі значними порушеннями балансу електролітів або з фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність (див. розділ «Особливості застосування»);
- хворим з печінковою недостатністю;
- якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад, шлунково-кишковій кровотечі, механічній непрохідності або перфорації;
- протипоказане одночасне застосування кетоконазолу, еритроміцину або інших сильнодіючих інгібіторів CYP3A4;
- протипоказане одночасне застосування лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, таких як флуконазол, еритроміцин, ітраконазол, пероральний кетоконазол, посаконазол, ритонавір, саквінавір, телапревір, вориконазол, кларитроміцин, аміодарон, телітроміцин (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антацидні препарати уповільнюють і знижують абсорбцію Лімзеру, тому їх слід застосовувати не раніше ніж через 2 години після його прийому.

Омепразол.

Пригнічення секреції шлункової кислоти під час лікування омепразолом та іншими препаратами з групи ІПП може знижувати або підвищувати абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від рН шлунка. Як у випадку з іншими препаратами, що зменшують внутрішньошлункову кислотність, абсорбція таких препаратів як кетоконазол, ітраконазол, а також ерлотиніб може зменшуватися, тоді як всмоктування таких препаратів як дигоксин може підвищуватися під час лікування омепразолом.

Омепразол пригнічує CYP2C19 – основний омепразолметаболізуючий фермент. Таким чином, метаболізм супутніх препаратів, що також метаболізуються CYP2C19, діазепаму, фенітоїну, варфарину (R-варфарину), пропранололу, преднізолону, теофіліну, інших антагоністів вітаміну К та цилостазолу може уповільнюватися. Рекомендовано моніторинг пацієнтів, які застосовують фенітоїн. Може виникнути потреба у зменшенні дози фенітоїну. Рекомендовано моніторинг МНС у пацієнтів, які застосовують варфарин або інші антагоністи вітаміну К; може знадобитися зменшення дози варфарину (або іншого антагоніста вітаміну К).

Омепразол підвищує максимальну концентрацію (C_{max}) та площу під кривою «концентрація-час» (AUC) цилостазолу та його активних метаболітів.

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

Повідомлялося, що одночасне застосування омепразолу підвищує рівень такролімусу у сироватці крові.

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

Відмічалось, 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 можливий через CYP 2C19. У випадку застосування деяких антиретровірусних засобів, таких як атазанавір та нелфінавір, відзначалися знижені рівні останніх у 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, рівні яких у сироватці крові лишалися незмінними при одночасному застосуванні з омепразолом.

Оскільки омепразол метаболізується CYP2C19 та CYP3A4, препарати, що пригнічують CYP2C19, CYP3A4 або обидва ферменти (такі як кларитроміцин та вориконазол) можуть призводити до зростання рівнів омепразолу у сироватці крові шляхом уповільнення його метаболізму. Препарати, що індують CYP2C19, CYP3A4 або обидва ферменти (такі як рифампіцин), можуть призводити до зниження рівнів омепразолу у сироватці крові шляхом

прискорення його метаболізму.

Домперидон.

Антихолінергічні препарати можуть нейтралізувати антидиспептичну дію Лімзер. У зв'язку з фармакодинамічною та/або фармакокінетичною взаємодіями підвищується ризик виникнення подовження QT-інтервалу.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні препарати одночасно із Лімзер, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому внутрішньо (див.розділ "Особливості застосування").

Домперидон метаболізується переважно шляхом CYP3A4. За даними досліджень *in vitro* супутнє застосування препаратів, що значним чином пригнічують цей фермент, може призвести до підвищення рівня домперидону у плазмі крові.

При застосуванні домперидону супутньо із потужними інгібіторами CYP3A4, здатними подовжувати інтервал QT, спостерігалися клінічно значущі зміни інтервалу QT. Тому супутнє застосування домперидону з певними препаратами протипоказане (див. розділ "Протипоказання").

Супутнє застосування нижчезазначених лікарських засобів разом з домперидоном протипоказане.

Усі лікарські засоби, які подовжують інтервал QT:

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, дизопірамід, хінідин, гідрохінідин);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, дофетилід, дронедазон, ібутилід, соталол);
- деякі нейролептичні препарати (наприклад, галоперидол, пімозид, сертиндол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам);
- деякі антибіотики (наприклад, левофлоксацин, моксифлоксацин, еритроміцин, спіраміцин);
- деякі протигрибкові препарати (наприклад, пентамідин);
- деякі протималярійні препарати (наприклад, галофрантін, люмефантрін);
- деякі шлунково-кишкові препарати (наприклад, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- деякі антигістамінні препарати (наприклад, мекітазин, мізоластин);
- деякі препарати, що застосовуються при онкологічних захворюваннях (наприклад, тореміфен, вандетаніб, вінкамін);
- деякі інші препарати (наприклад, бепридил, метадон, дифеманіл).

Прикладами сильних інгібіторів CYP3A4, з якими не рекомендовано застосовувати Лімзер:

- азольні протигрибкові препарати, такі як флуконазол*, ітраконазол, кетоконазол* і вориконазол*;

- макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин* і еритроміцин*;
- інгібітори протеази;
- інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ампренавір, атазанавір, фосампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір і саквінавір;
- антагоністи кальцію, такі як дилтіазем і верапаміл;
- аміодарон*;
- амрепітант;
- нефазодон;
- телітроміцин*.

* пролонгують інтервал QTc.

Одночасне застосування наступних речовин вимагає обережності.

Обережно застосовувати з препаратами, що спричиняють брадикардію і гіпокаліємію, а також із наступними макролідами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT: азитроміцин і рокситроміцин (кларитроміцин протипоказано, оскільки це – потужний інгібітор CYP3A4).

Слід з обережністю застосовувати домперидон супутньо з потужними інгібіторами CYP3A4, які не спричиняли подовжень інтервалу QT, такими як індинавір, і за пацієнтами слід пильно наглядати на випадок появи ознак або симптомів небажаних реакцій.

Вищенаведений перелік є репрезентативним, але не є вичерпним.

Лімзер можна поєднувати з:

- нейролептиками, дію яких він посилює;
- дофамінергічними агоністами (бромокриптином, L-допою), небажані периферичні дії яких, такі як порушення травлення, нудоту, блювання, він пригнічує без нейтралізації основних властивостей.

В окремих дослідженнях фармакодинамічної/фармакокінетичної взаємодії *in vivo* при одночасному пероральному застосуванні кетоконазолу або еритроміцину у здорових добровольців було підтверджено, що ці препарати значним чином пригнічують пресистемний метаболізм домперидону, опосередкований CYP3A4. При супутньому застосуванні 10 мг домперидону перорально 4 рази на добу та 200 мг кетоконазолу перорально 2 рази на добу в період спостереження було відзначено подовження інтервалу QTc у середньому на 9,8 мсек; окремі значення коливалися від 1,2 до 17,5 мсек. При супутньому застосуванні 10 мг домперидону 4 рази на добу та 500 мг еритроміцину перорально 3 рази на добу інтервал QTc у період спостереження подовжувався в середньому на 9,9 мсек, інтервал окремих значень становив від 1,6 до 14,3 мсек. Рівноважні значення C_{max} і AUC домперидону зростали приблизно втричі у кожному з цих досліджень взаємодії. Внесок підвищених плазмових концентрацій домперидону на спостережуваний ефект на QTc невідомий. У цих дослідженнях у випадку монотерапії домперидоном (10 мг перорально 4 рази на добу) інтервал QTc подовжувався в середньому на 1,6 мсек (дослідження кетоконазолу) та 2,5 мсек (дослідження еритроміцину), в

той час як застосування лише кетоконазолу (200 мг 2 рази на добу) або еритроміцину (500 мг 3 рази на добу) призводило до збільшення інтервалу QTс в період спостереження на 3,8 та 4,9 мсек відповідно.

Теоретично, оскільки Лімзер чинить прокінетичну дію на шлунок, це може впливати на всмоктування пероральних препаратів, що застосовуються супутньо, зокрема на лікарські форми пролонгованого вивільнення або кишковорозчинні. Однак у пацієнтів, стан яких вже стабілізувався на тлі застосування дигоксину або парацетамолу, супутнє застосування домперидону не впливало на рівні цих препаратів у крові.

Особливості застосування.

Перед початком та після завершення терапії препаратом Лімзер необхідно зробити ендоскопічне дослідження для виключення випадків не діагностованого злоякісного процесу, оскільки лікування препаратом може замаскувати симптоми та відстрочити правильну діагностику злоякісного процесу. Значна втрата маси тіла, яку не можна пояснити, блювання, дисфагія, блювання кров'ю або мелена, можуть бути ознаками злоякісного процесу.

Пацієнтам із хронічними захворюваннями печінки потрібно постійно (не рідше 1 разу на 2 тижні) проводити лабораторне дослідження крові щодо вмісту печінкових ферментів. У разі будь-яких кількісних або якісних змін цих показників потрібно негайно припинити прийом препарату Лімзер.

Пацієнтам з підвищеною чутливістю або непереносимістю глютену не слід приймати цей лікарський засіб, оскільки до складу допоміжних речовин входить крохмаль кукурудзяний.

До складу препарату входить сахароза. Пацієнтам з такими рідкісними захворюваннями, як непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтози, глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Лімзер не рекомендується при захитуванні.

Лімзер слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку або пацієнтам з наявним захворюванням серця або із захворюванням серця в анамнезі.

Серцево-судинні ефекти. Домперидон був пов'язаний з пролонгацією інтервалу QT на ЕКГ. Спостерігалися дуже рідкісні випадки пролонгації QT та тріпотіння/мерехтіння шлуночків у пацієнтів, які приймали домперидон. Ці повідомлення включали інформацію про пацієнтів з іншими несприятливими чинниками ризику, електролітними порушеннями та супутньою терапією, які можуть бути сприяючими факторами.

Відповідно до керівництва ICH-E14, було проведено дослідження з ретельним вивченням інтервалу QT у здорових добровольців. Подовження інтервалу QT, яке спостерігали у дослідженні при застосуванні домперидону, згідно з рекомендованим режимом дозування у звичайних терапевтичних дозах (по 10 або 20 мг 4 рази на добу), не має клінічного значення.

Застереження. Домперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з легким порушенням функції печінки та/або нирок.

Через підвищений ризик шлуночкової аритмії Лімзер протипоказано застосовувати пацієнтам із подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, пацієнтам зі значними порушеннями балансу електролітів (гіпокаліємією, гіперкаліємією, гіпомagneмією) або брадикардією, або пацієнтам із фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність. Відомо, що порушення балансу електролітів (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомagneмія) та брадикардія є станами, що підвищують проаритмогенний ризик.

У випадку появи ознак чи симптомів, що можуть бути пов'язані із серцевою аритмією, застосування Лімзер потрібно припинити, а пацієнту слід негайно проконсультуватися з лікарем.

Порушення функції нирок. Період напіввиведення домперидону при тяжкому порушенні функції нирок подовжений. При тривалому застосуванні частоту дозування домперидону слід зменшити до 1 разу на добу залежно від тяжкості порушення. Також може виникнути потреба у зниженні дози.

Антацидні або антисекреторні препарати не слід приймати одночасно з пероральними формами препарату Лімзер, оскільки вони знижують пероральну біодоступність домперидону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При сумісному застосуванні препарат Лімзер слід приймати перед їдою, а антацидні або антисекреторні препарати – після їди.

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ГТІН) спостерігався у пацієнтів, які приймали омепразол, і може виникнути в будь-який момент під час терапії омепразолом (див. розділ «Побічні реакції»). Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит може прогресувати до ниркової недостатності.

При підозрі на ГТІН слід припинити прийом омепразолу та негайно розпочати відповідне лікування.

Застосування з кетоконазолом. У дослідженнях взаємодії з пероральною формою кетоконазолу відзначалося подовження QT-інтервалу. Хоча значення цього дослідження чітко не встановлено, слід обрати альтернативне лікування, якщо показана протигрибкова терапія кетоконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід враховувати наступну інформацію стосовно ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань, зумовлених лікарськими засобами, що містять домперидон:

- Деякі епідеміологічні дослідження показали, що домперидон може асоціюватися з підвищеним ризиком серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті.
- Ризик серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті може бути вищим у пацієнтів віком від 60 років або при пероральному застосуванні доз препарату більше 30 мг на добу. Тому слід з обережністю застосовувати Лімзер пацієнтам літнього віку. Пацієнтам віком від 60 років перед прийомом препарату Лімзер слід проконсультуватися з лікарем.
- Домперидон слід призначати дорослим та дітям у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі домперидону залишається сприятливим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

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

Під час лікування препаратом необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули приймають внутрішньо цілими, не розламуючи і не розжовуючи. Рекомендована доза та курс лікування залежить від перебігу захворювання та встановлюються лікарем індивідуально. Середня рекомендована доза – 1 капсула 1 раз на добу за 10-15 хвилин до прийому їжі, яку запивають склянкою води.

Дози для пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю.

Необхідний індивідуальний підхід у визначенні дози, але у багатьох випадках корекція дози не потрібна.

Курс лікування визначає лікар залежно від характеру і перебігу захворювання, і зазвичай він становить 4-8 тижнів.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

Передозування.

Симптоми: ажитація, порушення свідомості, судоми, дезорієнтація, апатія, головний біль, сонливість та екстрапірамідні реакції, блювання, нудота, метеоризм, діарея, тахікардія.

Лікування. Специфічного антидоту немає, але у випадку передозування рекомендовано промивання шлунка та застосування активованого вугілля, а також пильний нагляд за пацієнтом і підтримуюча та симптоматична терапія.

Побічні реакції.

Омепразол.

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

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, такі як гарячка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, анафілактичні реакції/шок.

З боку обміну речовин: гіпонатріємія, гіпомагніємія.

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

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

З боку органів зору: розпливчастість зору.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

З боку дихальної системи: бронхоспазм.

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

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: 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 нирок та сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит (з можливим прогресуванням до ниркової недостатності).

З боку репродуктивної системи: гінекомастія.

Загальні розлади: нездужання, посилене потовиділення, периферичний набряк.

Домперидон.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, гіперчутливість.

З боку ендокринної системи: підвищення рівня пролактину.

З боку психіки: нервозність, роздратованість, ажитація, збудження, депресія, тривожність, зниження або відсутність лібідо.

З боку нервової системи: сухість у роті, безсоння, запаморочення, спрага, судоми, млявість, головний біль, сонливість, акатазія, екстрапірамідні розлади.

З боку серцево-судинної системи: набряк, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму

серцевих скорочень, подовження інтервалу QT (частота невідома), серйозні шлуночкові аритмії, шлуночкові аритмії по типу *torsade de pointes*, раптова серцева смерть.

З боку травного тракту: гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітацію, блювання, зміну апетиту, нудоту, печію, запор; сухість у роті, короточасні кишкові спазми, діарея.

З боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

З боку репродуктивної системи: галакторея, збільшення молочних залоз/гінекомастія, чутливість молочних залоз, виділення з молочних залоз, аменорея, набряк молочних залоз, біль у ділянці молочних залоз, порушення лактації, нерегулярний менструальний цикл.

З боку опорно-рухової системи: біль у ногах.

З боку сечовидільної системи: затримка сечі, дизурія, часте сечовипускання.

Загальні розлади: астенія.

З боку органів зору: окулогірні кризи.

Інші: кон'юнктивіт, стоматит.

Зміни лабораторних показників: підвищення рівня АЛТ, АСТ і холестерину; відхилення від норми показників функціональних тестів печінки, підвищення рівня пролактину в крові.

Оскільки гіпофіз знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром, домперидон може спричинити підвищення рівня пролактину. У поодиноких випадках така гіперпролактинемія може призводити до нейроендокринних побічних ефектів, таких як галакторея, гінекомастія та аменорея.

У період постмаркетингового застосування препарату у дорослих та дітей відзначено не було, за винятком екстрапірамідальних розладів, пов'язаних із центральною нервовою системою, що спостерігалися переважно у дітей.

Термін придатності.

2,5 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у стрипі; по 3 або по 10 стрипів у картонній коробці;
по 14 капсул у стрипі; по 1 стрипу у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Інвентіа Хелскеа Лтд

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ф1-Ф1/1, Едішенел Амбернатх, Ем.Ай.Ді.Сі., Амбернатх (Іст), 421506, Дістрікт Тхане, штат Махараштра, Індія.