

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОМЕЗ® ДСР

(OMEZ DSR)

Склад:

діючі речовини: omeprazole, domperidone;

1 капсула містить омепразолу 20 мг (у вигляді кишковорозчинних пелет), домперидону 30 мг (у вигляді пелет пролонгованої дії);

допоміжні речовини кишковорозчинних пелет: маніт (Е 421), лактоза, моногідрат, натрію лаурилсульфат, натрію гідрофосфат безводний, цукроза, гіпромелоза, метакрилатний сополімер (тип С), тальк, натрію гідроксид, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171);

допоміжні речовини пелет пролонгованої дії: нонпарель (суміш цукроза/крохмаль), кремнію діоксид колоїдний безводний, гіпромелоза, тальк, етилцелюлоза, триацетин, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули з модифікованим вивільненням, тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові прозорі безбарвні капсули № «1» з маркуванням чорного кольору « » та «DR. REDDY'S» на кришечці капсули і маркуванням червоного кольору «OMEZ-DSR» на корпусі капсули. Вміст капсул – пелети сферичної форми від майже білого до сіруватого та від жовтувато-коричневого до коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування кислотозалежних станів.

Код АТХ А02Х.

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 парієтальних 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 в парієтальні клітини шлунка, концентрується в них і чинить цитопротекторну дію. Інгібуючий ефект зростає у перші 4 дні прийому. Інгібування має дозозалежний характер. Щоденний прийом омепразолу у дозах 20 мг та вище забезпечує стійкий та ефективний контроль кислотності.

Омепразол не впливає на моторику шлунково-кишкового тракту.

Омепразол (заміщений бензімідазол) інгібує шлунковий фермент Н , К -АТФазу (протонний насос), що каталізує обмін іонів Н та К . Оскільки цей фермент вважають кислим (протонним) насосом слизової оболонки шлунка, омепразол характеризується як інгібітор шлункового кислого (протонного) насоса. Омепразол ефективно інгібує базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти із подовженою тривалістю дії. Ступінь пригнічення шлункової секреції соляної кислоти омепразолом корелює з площею під кривою «плазмова концентрація – час» і не має прямого зв'язку з плазмовою концентрацією препарату у жодній певній часовій точці.

Домперидон – антагоніст дофаміну, що діє як прокінетик на верхні відділи шлунково-кишкового тракту, та підвищує тонус нижнього сфінктера стравоходу і прискорює спорожнення шлунка. Препарат не спричиняє антагоністичних дофаміну ефектів щодо центральної нервової системи, ймовірно через нездатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Домперидон підвищує активність гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, інгібуючи ефекти дофаміну. Домперидон ефективно посилює перистальтику стравоходу і підвищує тиск нижнього сфінктера стравоходу, стимулює моторику та перистальтику шлунка, поліпшує гастродуоденальну координацію, прискорюючи спорожнення шлунка.

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

Фармакокінетика. Омепразол швидко та повністю абсорбується після прийому всередину натще; при прийомі після їди процес абсорбції може подовжуватися. Хоча період напіввиведення омепразолу нетривалий (0,5–1,5 години), антисекреторний ефект зберігається протягом 24 годин та більше. Приблизно 90–95 % омепразолу зв'язується з білками плазми крові. Крізь гематоенцефалічний бар'єр проникає обмежена кількість омепразолу. Більша частина (77 %) екскретується з сечею у вигляді метаболітів (з них ідентифіковані гідроксіомепразол та відповідна карбонова кислота), решта виводиться з калом (що припускає значну екскрецію метаболітів із жовчю).

У пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки біодоступність препарату збільшується до 100 %, а період напіввиведення зростає до 3 годин. У пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок та у пацієнтів літнього віку елімінація омепразолу знижується пропорційно зниженню кліренсу креатиніну, а концентрація в плазмі крові збільшується.

Омепразол чутливий до деградації у кислому середовищі шлунка, тому для цього препарату розроблено лікарську форму кишковорозчинних гранул у капсулі. Їжа не впливає на біодоступність препарату. Біодоступність, згідно з повідомленнями, становить близько 40 % після прийому у дозах 20–40 мг. Час до досягнення максимальної плазмової концентрації становить 0,5–3,5 години. Омепразол у капсулах повністю та швидко метаболізується, оскільки вихідної сполуки не було виявлено у калі чи сечі. Основним ферментом, задіяним у метаболізмі

омепразолу, є поліморфно експресована ізоформа цитохрому P450 (CYP) – S-мефенітоїнгідроксилаза, CYP2C19. Період напіввиведення з плазми крові не зазнає істотних змін після багаторазового прийому. Попри швидке виведення (середній період напіввиведення від 0,5 до 1 години), антисекреторний ефект омепразолу є тривалим (близько доби) завдяки вираженій афінності до кислого насоса парієтальних клітин.

Домперидон після прийому препарату добре всмоктується. Проходить інтенсивний метаболізм у стінці шлунка і в печінці, має низьку біодоступність (15 %). Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1 годину після застосування. Загальний плазматичний кліренс становить близько 700 мл/хв. Домперидон секретується у жовч переважно у вигляді активних метаболітів. Близько 30 % дози виводиться із сечею протягом 24 годин, майже повністю у вигляді метаболітів, а решта – з калом протягом кількох днів (близько 10 % – у вигляді незміненого препарату). Домперидон екскретується в грудне молоко у невеликих кількостях. Зниження кислотності шлункового соку зменшує абсорбцію домперидону. Зв'язується з білками плазми крові на 91-93 %. Період напіввиведення становить близько 7 –9 годин, при вираженій нирковій недостатності період напіввиведення збільшується.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Короткочасне лікування кислотозалежних захворювань, що супроводжуються нудотою;
- лікування гастриту або гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що супроводжуються блюванням.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, підвищена чутливість до заміщених бензімідазолів.

Період вагітності та годування груддю.

Омепразол, як і інші інгібітори протонної помпи (ІПП), не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тяжкі і помірні порушення функцій печінки та/або нирок; печінкова недостатність; подовження інтервалів серцевої провідності, зокрема інтервалу QT, що лежить в основі порушень або захворювань з боку серця; виражене порушення електролітного балансу; застійна серцева недостатність; пролактин-секреторна пухлина гіпофіза (пролактинома).

Не слід застосовувати, якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад при 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 (за винятком апоморфіну), таких як флуконазол, еритроміцин, ітраконазол, пероральний кетоконазол, посаконазол, ритонавір, саквінавір, телапревір, вориконазол, кларитроміцин,

аміодарон, телітроміцин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Омепразол

Ймовірність метаболічних взаємодій між омепразолом та іншими лікарськими засобами дуже незначна. Однак оскільки омепразол інгібує печінковий мікросомальний метаболізм лікарських засобів (ферментна система цитохрому P450), елімінація інших лікарських засобів, метаболізм яких відбувається за участю системи цитохрому P450, або тих, що значною мірою екстрагуються печінкою, може сповільнюватися протягом одночасного прийому омепразолу. Цей ефект може зумовити сповільнення елімінації та зростання концентрацій у крові діазепаму, фенітоїну та антикоагулянтів, таких як варфарин (моніторинг концентрацій у крові або протромбінового часу рекомендується як основа для корекції дозування, оскільки останнє може бути необхідним під час лікування омепразолом).

Омепразол може збільшувати період напіввиведення та тривалість дії діазепаму, фенітоїну, варфарину. Омепразол має потенційний вплив на біодоступність лікарських засобів, всмоктування яких залежить від рН (кетоконазол, ітраконазол), також омепразол може запобігати розпаданню кислотолабільних лікарських засобів. Не відзначено взаємодії з будь-якими ізоформами ферменту CYP (фенацетином, кофеїном, теофіліном), CYP2D6 (метопрололом, пропранололом), CYP2E1 (етанолом), CYP3A (циклоспорином, лідокаїном, хінідином, естрадіолом, еритроміцином), CYP2C9 (s-варфарином). Омепразол не чинить істотного впливу на фармакокінетику піроксикаму, диклофенаку та напроксену у рівноважному стані, що підтвердили результати досліджень з багаторазовим прийомом омепразолу в дозі 20 мг за участю здорових добровольців.

Нелфінавір, атазанавір

Плазмові рівні нелфінавіру та атазанавіру знижуються при одночасному застосуванні з омепразолом.

Одночасне застосування омепразолу і нелфінавіру протипоказане. Одночасне призначення омепразолу (40 мг на добу) знижувало середню експозицію нелфінавіру приблизно на 40 %, а середня експозиція фармакологічно активного метаболіту M8 знижувалася приблизно на 75–90 %. Взаємодія також може бути зумовлена пригніченням активності CYP2C19.

Одночасне застосування омепразолу з атазанавіром не рекомендується. Одночасне призначення омепразолу (40 мг 1 раз на добу) та атазанавіру у дозі 300 мг / ритонавіру у дозі 100 мг у здорових добровольців призводило до зниження на 75 % експозиції атазанавіру. Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на експозицію атазанавіру. Одночасне застосування омепразолу (20 мг один раз на добу) з атазанавіром у дозі 400 мг / ритонавіром у дозі 100 мг у здорових добровольців призводило до зниження приблизно на 30 % експозиції атазанавіру порівняно з атазанавіром у дозі 300 мг / ритонавіром у дозі 100 мг 1 раз на добу.

Дигоксин

Одночасне лікування омепразолом (20 мг на добу) та дигоксином у здорових добровольців збільшувало біодоступність дигоксину на 10 %. Рідко реєструвалися випадки токсичності, спричиненої застосуванням дигоксину. Проте слід дотримуватися обережності при

призначенні високих доз омепразолу пацієнтам літнього віку. Необхідно посилити терапевтичний лікарський моніторинг дигоксину.

Клопідогрел

Щодо одночасного застосування клопідогрелу та омепразолу існують суперечливі дані про зниження концентрації активного метаболіту клопідогрелу та клінічні аспекти цієї фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії стосовно основних серцево-судинних патологій.

Як запобіжний захід, слід уникати одночасного застосування омепразолу та клопідогрелу, за винятком випадків, коли на думку лікаря, перевага від їх одночасного прийому перевищує ризик.

Лікарські засоби, що метаболізуються з участю CYP2C19

Омепразол є помірним інгібітором CYP2C19, основного ферменту, що метаболізує омепразол.

Таким чином, метаболізм супутніх лікарських засобів, що також метаболізуються з участю CYP2C19, може зменшуватися, а системна експозиція цих засобів — збільшуватися. Прикладом таких препаратів є R-варфарин та інші антагоністи вітаміну К, цилостазол, діазепам і фенітоїн.

У здорових добровольців відзначалася фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг / добова підтримуюча 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 клопідогрелу у середньому на 46 % та зменшення максимальної інгібуючої дії (АДФ-індукованої) агрегації тромбоцитів у середньому на 16 %. Клінічна значущість цієї взаємодії залишається неясною. Як запобіжний захід, слід уникати одночасного застосування омепразолу та клопідогрелу, за винятком випадків, коли на думку лікаря, перевага від їх одночасного прийому перевищує ризик.

Цилостазол

У здорових добровольців введення омепразолу у дозі 40 мг підвищувало C_{max} та AUC цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.

Фенітоїн

Моніторинг концентрації фенітоїну в плазмі крові рекомендується проводити протягом перших двох тижнів після початку лікування омепразолом та у випадку, якщо була проведена корекція дози фенітоїну, моніторинг та подальшу корекцію дози препарату необхідно проводити після закінчення лікування омепразолом.

Невідомий механізм взаємодії.

Саквінавір

Одночасне застосування омепразолу із саквінавіром/ритонавіром призводило до збільшення рівнів саквінавіру у плазмі крові приблизно до 70 %, що асоціювалося з належною переносимістю у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Такролімус

При одночасному застосуванні омепразолу повідомлялося про збільшення рівня такролімусу в сироватці крові. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну) і у разі необхідності відкоригувати дозування такролімусу.

Метотрексат

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

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику омепразолу

Інгібітори CYP2C19 та/або CYP3A4

Оскільки омепразол метаболізується за допомогою ферментів CYP2C19 та CYP3A4, препарати що пригнічують активність CYP2C19 чи CYP3A4 або обох ферментів (такі як кларитроміцин та вориконазол), можуть спричиняти зростання рівнів омепразолу у сироватці крові у результаті уповільнення швидкості його метаболізму. Одночасне застосування вориконазолу призводило до більш ніж двократного зростання експозиції омепразолу. Оскільки високі дози омепразолу переносилися добре, корекція дози омепразолу, як правило, не потрібна. Однак слід розглянути питання про корекцію дози для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю та у разі, якщо показане тривале лікування.

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, еритроміцин та будесонід.

Індуктори CYP2C19 та/або CYP3A4

Препарати, які індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4 (такі як рифампіцин та звіробій), можуть спричиняти зниження рівня омепразолу в сироватці крові у результаті прискорення його метаболізму.

Домперидон

Сприятливі ефекти домперидону можуть ослаблюватися у разі одночасного застосування антихолінергічних лікарських засобів.

Оскільки домперидон спричиняє посилення моторики шлунка і тонкого кишечника, всмоктування лікарських засобів у тонкій кишці може прискорюватися, тоді як всмоктування у шлунку – сповільнюватися.

Домперидон слід з обережністю застосовувати у комбінації з інгібіторами моноаміноксидази (інгібіторами МАО).

Всмоктування домперидону не зменшувалося після прийому у комбінації з антацидами або блокаторами H₂-рецепторів.

Препарат слід приймати натще за 1 годину до їди, оскільки їжа впливає на біодоступність омепразолу та домперидону.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні препарати одночасно з препаратом, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому всередину. Домперидон метаболізується

переважно за допомогою CYP3A4. За даними досліджень *in vitro*, супутнє застосування препаратів, що значним чином пригнічують цей фермент, може призвести до підвищення рівня домперидону у плазмі. При застосуванні домперидону супутньо із потужними інгібіторами CYP3A4, здатними подовжувати інтервал QT, спостерігалися клінічно значущі зміни інтервалу QT. Тому супутнє застосування домперидону із певними препаратами протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування нижчезазначених лікарських засобів з домперидоном протипоказане.

Усі лікарські засоби, які подовжують інтервал QT:

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад, дизопірамід, гідрохінідин, хінідин);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, дофетилід, дронедазон, ібутилід, соталол);
- нейролептичні препарати, які подовжують інтервал QT (наприклад, галоперидол, пімозид, сертиндол);
- антидепресанти, які подовжують інтервал QT (наприклад, циталопрам, есциталопрам);
- антибіотики, які подовжують інтервал QT (наприклад, еритроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спіраміцин);
- протигрибкові препарати, які подовжують інтервал QT (наприклад, пентамідин);
- протималярійні препарати, які подовжують інтервал QT (наприклад, галофантрин, люмефантрин);
- препарати для лікування порушень з боку шлунково-кишкового тракту, які подовжують інтервал QT (наприклад, цизаприд, доласетрон, прукалоприд);
- антигістамінні препарати, які подовжують інтервал QT (наприклад, меквітазин, мізоластин);
- лікарські засоби, що застосовуються при онкологічних захворюваннях, які подовжують інтервал QT (наприклад, тореміфен, вандетаніб, вінкамін);
- інші лікарські засоби, які подовжують інтервал QT (наприклад, бепридил, дифеманіл, метадон);
- апоморфін, за винятком випадків, коли користь одночасного застосування переважає ризики, та за умови суворого дотримання рекомендацій щодо запобіжних заходів при одночасному застосуванні (див. інструкцію для медичного застосування апоморфіну, розділ «Протипоказання»).

Прикладами сильних інгібіторів CYP3A4 (незалежно від їх впливу на подовження інтервалу QT), з якими протипоказано застосовувати препарат, є:

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

- макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин*, 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*.

*продовжують інтервал QTc.

Одночасне застосування вимагає обережності.

Обережно застосовувати з препаратами, що спричиняють брадикардію і гіпокаліємію, а також із такими макролідами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT: азитроміцин і рокситроміцин (кларитроміцин протипоказаний, оскільки він є потужним інгібітором CYP3A4).

Слід з обережністю застосовувати домперидон супутньо із 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.

Препарат 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 фармакокінетичної/фармакодинамічної 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 в середньому на 9,8 мсек; окремі значення коливались 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} та AUC домперидону зростали приблизно втричі у кожному з цих досліджень взаємодії. У випадку монотерапії домперидоном у дозі 10 мг перорально 4 рази на добу інтервал QTc подовжувався в середньому на 1,6 мсек (дослідження з кетоконазолом) та на 2,5 мсек (дослідження з еритроміцином), 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 QTc в період спостереження на 3,8 та 4,9 мсек відповідно.

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

Особливості застосування.

При наявності будь-якого небезпечного симптому (наприклад, значна втрата маси тіла, не зумовлена дією, періодичне блювання, дисфагія, блювання з домішками крові або мелена), а також коли є виразка шлунка або підозра на неї, слід виключити злоякісне захворювання, оскільки прийом препарату може маскувати його симптоми та затримувати встановлення правильного діагнозу.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з легкими порушеннями функції печінки та/або нирок.

Для пацієнтів із легкими порушенням функції печінки максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 1 капсулу на добу. У пацієнтів з печінковою недостатністю після прийому звичайної дози омепразолу час напіввиведення може збільшуватися у 3 рази порівняно з таким у здорових добровольців; тому пацієнтам з порушеннями функції печінки необхідна корекція дозування. Підбір дози омепразолу здійснюють з урахуванням максимальної добової дози — 20 мг. У пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки потрібно постійно (не рідше 1 раз на 2 тижні) проводити лабораторне дослідження крові щодо вмісту печінкових ферментів. У разі будь-яких змін цих показників потрібно негайно припинити прийом препарату. Пацієнтам із печінковою недостатністю середнього та тяжкого ступеня лікарський засіб приймати не рекомендовано.

Порушення функції нирок. У пацієнтів, які приймали омепразол, спостерігався гострий тубулоінтерстиціальний нефрит [ГТІН] (див. розділ «Побічні реакції»). Він може виникнути в будь-який момент під час терапії і прогресувати до ниркової недостатності. Якщо виникає підозра на ГТІН, слід припинити застосування препарату та негайно розпочати відповідне лікування.

Для пацієнтів із легким порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. При тривалій терапії хворі повинні перебувати під регулярним наглядом лікаря. Омепразол та його метаболіти виводяться нирками, у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю виведення препарату сповільнюється пропорційно до зменшення кліренсу креатиніну. Період напіввиведення з плазми крові у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю подовжується.

Не рекомендується при захитуванні.

Слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку і пацієнтам з наявним захворюванням серця або із захворюванням серця в анамнезі. У разі появи ознак та симптомів, які можуть бути пов'язані з серцевою аритмією, лікування домперидоном слід припинити та звернутися за консультацією до лікаря.

Домперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із фактором ризику пролонгації

інтервалу QT, включаючи гіпокаліємію, тяжку гіпомагніємію, органічні захворювання серця.

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

- деякі епідеміологічні дослідження показали, що прийом домперидону може асоціюватися із серйозними шлуночковими аритміями або раптовою серцевою смертю;

- ризик серйозних шлуночкових аритмій або раптової серцевої смерті вищий у пацієнтів віком понад 60 років або при пероральному застосуванні доз препарату більше 30 мг на добу, а також у пацієнтів, які одночасно приймають препарати, що подовжують інтервал QT або інгібітори CYP3A4. Тому слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам літнього віку. Пацієнтам віком понад 60 років перед прийомом препарату слід проконсультуватися з лікарем.

Капсули містять лактозу, тому препарат не слід застосовувати пацієнтам з недостатністю лактази, галактоземією та мальабсорбцією глюкози/галактози.

Одночасне застосування атазанавіру з інгібіторами протонної помпи не рекомендується. Якщо комбінації атазанавіру з інгібітором протонної помпи 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 B₁₂ (ціанокобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію. Це слід враховувати пацієнтам з кахексією або факторами ризику щодо зниження всмоктування вітаміну B₁₂ при довготривалій терапії.

Омепразол є інгібітором CYP2C19. На початку або при завершенні лікування омепразолом необхідно розглянути можливість взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються з участю CYP2C19. Взаємодія спостерігається між клопідогрелом та омепразолом. Клінічна значущість цієї взаємодії залишається незрозумілою. Необхідно уникати одночасного застосування омепразолу і клопідогрелу.

У хворих, які приймають інгібітори протонної помпи, включаючи омепразол, упродовж щонайменше трьох місяців може виникнути суттєва гіпомагніємія (у більшості випадків гіпомагніємії хворі застосовували препарат близько 1 року). Гіпомагніємію можна запідозрити за такими серйозними проявами, як втомлюваність, судоми, делірії, запаморочення, шлуночкові аритмії. Однак слід мати на увазі, що у деяких випадках прояви можуть бути замасковані, що перешкоджає вчасному розпізнаванню такого ускладнення. У більшості хворих прояви гіпомагніємії зникають та стан нормалізується після застосування препаратів магнію та відміни інгібіторів протонної помпи. Тривале зменшення кислотності шлункового соку може призвести до збільшення кількості бактерій, зазвичай присутніх у шлунково-кишковому тракті, таких як *Salmonella* та *Campylobacter*, а у госпіталізованих пацієнтів – також *Clostridium difficile*.

Лікування інгібіторами протонної помпи дещо підвищує ризик розвитку інфекцій шлунково-кишкового тракту, спричинених *Salmonella* та *Campylobacter*.

У здорових добровольців відзначалася фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелом (навантажувальна доза 300 мг / добова підтримуюча 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 клопідогрелу у середньому на 46 % та зменшення максимальної інгібуючої дії [індукованої аденозиндифосфатом (АДФ)] агрегації тромбоцитів у середньому на 16 %.

Деякі дані показують, що терапія інгібітором протонної помпи дещо збільшує ризик переломів стегна, кісток зап'ястя та хребців, асоційованих з остеопорозом, переважно у людей літнього віку або за наявності інших визнаних факторів ризику. Обсерваційні дослідження показують, що інгібітори протонної помпи підвищують загальний ризик перелому у таких осіб на 10–40 %. Частково це підвищення може бути пов'язане з іншими факторами ризику. Незважаючи на те, що причинно-наслідковий зв'язок між омепразолом/езомепразолом та остеопоротичним переломом не був доведений, пацієнтам з ризиком прогресуючого остеопорозу або остеопоротичного перелому рекомендується відповідний клінічний нагляд та споживання достатньої кількості вітаміну D і кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак (ПШЧВ)

Застосування інгібіторів протонної помпи може бути пов'язане з дуже рідкісними випадками розвитку ПШЧВ. Якщо виникають пошкодження, особливо на ділянках шкіри, що зазнавали впливу сонця, що супроводжуються артралгіями, пацієнт повинен негайно звернутися за медичною допомогою, а лікар повинен розглянути питання про припинення застосування омепразолу. Виникнення ПШЧВ у пацієнтів під час попередньої терапії інгібіторами протонної помпи підвищує ризик його розвитку при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

Вплив на результати досліджень

Під час лікування антисекреторними препаратами концентрація гастрину у плазмі крові збільшується у результаті зниження секреції соляної кислоти. Внаслідок зниження секреції соляної кислоти збільшується рівень хромограніну А (CgA). Збільшення концентрації CgA може впливати на результати досліджень для виявлення нейроендокринних пухлин. Для запобігання такому впливу необхідно припинити прийом інгібітору протонної помпи за 5 днів до проведення визначення рівня CgA. Якщо рівні CgA та гастрину не повертаються до нормального рівня після початкового визначення, вимірювання слід повторити через 14 днів після завершення лікування інгібітором протонної помпи.

У пацієнтів, які приймали омепразол впродовж тривалого періоду, відзначався атрофічний гастрит.

У пацієнтів, які приймають ІПП одночасно з дигоксином або препаратами, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, діуретики), потрібно визначати рівень магнію перед початком лікування ІПП та періодично протягом лікування. Також визначення рівня магнію рекомендоване для пацієнтів, які потребують довготривалої терапії.

При будь-якому довготривалому лікуванні, особливо більше 1 року, пацієнт повинен знаходитись під регулярним медичним наглядом.

Омепразол може спричиняти серйозні шкірні реакції, зокрема почервоніння шкіри, пухирі, висип (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо виникла алергічна реакція, треба припинити застосування лікарського засобу та негайно звернутися по медичну допомогу.

Домперидон

Блокатори дофамінових рецепторів підвищують рівень пролактину; таке підвищення зберігається на фоні постійного прийому цих препаратів. У пацієнтів, в яких раніше був

виявлений пролактин-залежний рак молочної залози, застосування домперидону вимагає особливої обережності. Незважаючи на повідомлення про такі розлади, як галакторея, аменорея, гінекомастія та імпотенція, клінічне значення підвищення сироваткового рівня пролактину для більшості пацієнтів залишається остаточно нез'ясованим.

У пацієнтів, в яких розвинулася галакторея та/або гінекомастія, відміна препарату призводить до зменшення цих симптомів.

Серцево-судинні ефекти

Домперидон пов'язують з пролонгацією інтервалу QT на ЕКГ. Під час постмаркетингового спостереження повідомлялося про дуже рідкісні випадки пролонгації QT та піруетної тахікардії у пацієнтів, які приймали домперидон. Ці повідомлення включали інформацію про пацієнтів, у яких були електролітні порушення та яким застосовували супутню терапію, що може бути додатковими факторами ризику.

Домперидон слід застосовувати у найменшій ефективній дозі.

Застосування з апоморфіном

Домперидон протипоказаний для одночасного застосування з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, зокрема з апоморфіном, за винятком випадків, коли користь від одночасного застосування з апоморфіном перевищує ризик, і тільки у разі суворого дотримання застережень, які наводяться в інструкції для застосування апоморфіну.

Порушення функції нирок

Період напіввиведення домперидону подовжений у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок. При тривалому застосуванні частоту прийому домперидону потрібно зменшити до одного або двох разів на добу, залежно від тяжкості порушення функції нирок. Також може виникнути потреба в зменшенні дози.

Антацидні або антисекреторні препарати не слід приймати одночасно з лікарським засобом Омез® ДСР, оскільки вони знижують пероральну біодоступність домперидону. При сумісному застосуванні лікарський засіб Омез® ДСР слід приймати перед їдою, а антацидні або антисекреторні препарати – після їди.

Обмеження щодо застосування. Дозування та тривалість застосування домперидону були знижені. Його слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого за можливістю періоду. Добова доза не повинна перевищувати 30 мг у розрахунку на домперидон.

Допоміжні речовини

Омез® ДСР містить лактозу, моногідрат, та цукрозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Під час лікування препаратом необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. Омез® ДСР застосовувати всередину по 1 капсулі на добу вранці, за 1 годину до прийому їжі. Капсули застосовувати цілими, не розламуючи і не розжовуючи. Рекомендована максимальна доза для дорослих не повинна перевищувати 30 мг у розрахунку на домперидон (1 капсула).

Курс лікування визначає лікар індивідуально в залежності від характеру та перебігу захворювання. У разі, якщо лікар не призначив інакше, Омез® ДСР зазвичай не слід застосовувати більше одного тижня.

Діти. Ефективність та безпека застосування препарату у дітей не встановлені.

Передозування. У разі передозування омепразолу можуть спостерігатися: стан тривожності, запаморочення, порушення зору, тахікардія, нудота, блювання, підвищене потовиділення, приплив крові до обличчя, головний біль, сухість у роті, діарея, апатія, депресія, сплутаність свідомості. У разі передозування домперидону можуть спостерігатися: запаморочення, порушення орієнтації, екстрапірамідні розлади, аритмія, підвищення кров'яного тиску, ажитація, порушення свідомості, сонливість.

Специфічний антидот невідомий. У разі передозування проводять симптоматичне і підтримуюче лікування. Гемодіаліз неефективний для видалення препарату з організму через високий ступінь зв'язування з білками плазми крові.

Омепразол

Повідомлялось про випадки передозування омепразолу у людей у дозах до 2400 мг (у 120 разів вище від звичайної рекомендованої клінічної дози). Прояви включали: сплутаність свідомості, сонливість, затьмарення зору, тахікардію, нудоту, блювання, діафорез, гіперемію, головний біль, сухість у роті та інші небажані реакції, подібні до тих, що звичайно спостерігаються у клінічній практиці. Симптоми були минушими; серйозних клінічних наслідків у разі прийому тільки омепразолу не спостерігалось. Специфічний антидот для передозування омепразолу невідомий. Омепразол активно зв'язується з білками, а тому погано виводиться шляхом діалізу. У разі передозування лікування має бути симптоматичним та підтримуючим. Як і в будь-яких випадках передозування, слід зважати на можливість прийому декількох лікарських засобів.

Домперидон

Про частоту передозування домперидону не повідомлялося. Враховуючи фармацевтичні властивості домперидону, передозування може супроводжуватися такими симптомами: сонливість, дезорієнтація, екстрапірамідні реакції (особливо у дітей), аритмія або артеріальна гіпертензія. Антихолінергічні, протипаркінсонічні лікарські засоби або антигістамінні препарати з антихолінергічними властивостями можуть застосовуватись для зменшення екстрапірамідних реакцій. Специфічного антидоту для домперидону не існує, але у разі передозування слід промити шлунок, прийняти активоване вугілля. Рекомендовані

симптоматичні та підтримуючі заходи. Симптоми звичайно минають протягом 24 годин.

Побічні реакції. Більшість хворих добре переносять препарат. Побічні реакції, про які повідомлялося під час лікування, зазвичай були незначні та оборотні.

При тривалому застосуванні *омепразолу* можуть виникнути такі побічні реакції:

з боку шлунково-кишкового тракту: діарея, закріп, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, поліпи фундальної частини шлунка (доброякісні); сухість у роті, стоматит, шлунково-кишковий кандидоз, зміна смакових відчуттів; мікроскопічний коліт, гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітацію, зміну апетиту, короточасні кишкові спазми;

з боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення рівнів печінкових ферментів; гепатит з жовтяницею або без; печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із захворюваннями печінки в анамнезі;

з боку метаболізму: гіпонатріємія, гіпомагніємія; тяжка гіпомагніємія може призвести до гіпокальціємії. Також гіпомагніємія може супроводжуватися гіпокаліємією;

з боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезії, сонливість, безсоння; стан неспокою, депресія, галюцинації, сплутаність свідомості — переважно у тяжкохворих пацієнтів;

з боку психіки: збудження, роздратованість, ажитація, агресія;

з боку органів слуху та лабіринту: дзвін у вухах, вертиго;

з боку опорно-рухового апарату: перелом стегна, кісток зап'ястя або хребців, артралгія, міалгія, м'язова слабкість;

алергічні реакції та зміни з боку шкіри: свербіж, почервоніння шкіри, пухирі, висип, фоточутливість, мультиформна еритема, алопеція, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок; кропив'янка;

з боку шкіри та підшкірних тканин: дерматит, кропив'янка; синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; в окремих випадках фоточутливість, мультиформна еритема та алопеція, підгострий шкірний червоний вовчак;

зміни лабораторних показників: лейкопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія;

з боку печінки: підвищення рівня печінкових ферментів; у хворих, які попередньо перенесли тяжкі захворювання печінки, можливе виникнення симптомів енцефалопатії, гепатиту, печінкової недостатності;

з боку нирок та сечовивідних шляхів: тубулоінтерстиціальний нефрит (з можливим прогресуванням до ниркової недостатності), ниркова недостатність;

з боку ендокринної системи: гінекомастія;

інші: гарячка, бронхоспазм, підвищене потовиділення, нечіткість зору, периферичні набряки;

з боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок;

загальні порушення: дискомфорт, нездужання.

При тривалому застосуванні *домперидону* можуть виникнути такі побічні реакції:

з боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, відчуття спраги, біль у животі, діарея, відрижка, порушення смаку, нудота, печія, запор; гастроінтестинальні розлади, включаючи регургітацію, зміну апетиту, короточасні кишкові спазми;

з боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, безсоння, підвищене збудження, запаморочення, апатія, дратівливість; судоми, млявість, сонливість, акатизія, екстрапірамідні розлади;

з боку ендокринної системи: галакторея, гінекомастія, порушення менструального циклу, підвищення рівня пролактину;

з боку серцево-судинної системи: набряк, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень, подовження інтервалу QT (частота невідома), шлуночкові аритмії, раптова серцева смерть, шлуночкові аритмії за типом «torsade de pointes». Домперидон пов'язують з незначним підвищеним ризиком виникнення серйозних серцевих побічних реакцій. Для зниження ризику виникнення серцевих побічних реакцій дози та тривалість застосування потрібно зменшити;

з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілаксію, анафілактичні реакції/шок;

психічні розлади: нервозність, депресія, тривожність, зниження або відсутність лібідо;

з боку нервової системи: судоми, млявість, сонливість, акатизія, екстрапірамідні розлади, синдром неспокійних ніг (включаючи загострення синдрому неспокійних ніг у пацієнтів з хворобою Паркінсона);

з боку шкіри та підшкірних тканин: свербіж, висипання, ангіоневротичний набряк, кропив'янка;

з боку репродуктивної системи та молочних залоз: збільшення молочних залоз, чутливість молочних залоз, виділення з молочних залоз, аменорея, набряк молочних залоз, біль у ділянці молочних залоз, порушення лактації;

з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: біль у ногах;

з боку сечовидільної системи: затримка сечі, дизурія, часте сечовипускання;

загальні розлади: окулогірні кризи, астенія;

інше: кон'юнктивіт, стоматит;

зміни лабораторних показників: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (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 відмінностей у профілі безпеки застосування у дорослих відзначено не було, за винятком екстрапірамідальних розладів та інших явищ, судом і збудження, пов'язаних із центральною нервовою системою.

Загальна частота побічних ефектів домперидону — менше 7 %. Більшість побічних ефектів спонтанно минають на фоні продовження лікування або легко переносяться. Більш серйозні побічні ефекти – галакторея, гінекомастія, нерегулярність менструального циклу – є дозозалежними і поступово минають після зменшення дози або відміни препарату. Сухість у роті, головний біль/мігрень, безсоння, нервозність, запаморочення, спрага, апатія, дратівливість, спазми у животі, діарея, регургітація, зміни апетиту, нудота, печія, запор спостерігалися менш ніж в 1 % пацієнтів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 капсул у блістері. По 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, ФТО - II

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Дільниця № 42р, 43, 44р, 45р, 46р, 53, 54, 83, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал
Малкайгірі – 500090, штат Телангана, Індія

Повідомити про побічну реакцію або відсутність ефективності при застосуванні лікарського засобу можна за телефонами:

380 44 207 51 97 або 380 50 414 39 39, а також на електронну адресу:

DrugSafetyUa@drreddys.com (цілодобово).