

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОМЕЗ Д®

(OMEZ D)


Склад:

діючі речовини: омепразол та домперидон;

1 капсула містить: омепразолу 10 мг, домперидону 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А); кремнію діоксид колоїдний безводний; маніт (Е 421); сахароза; динатрію гідрофосфат; натрію лаурилсульфат; магнію стеарат; тальк; лактоза, моногідрат; кальцію карбонат; гіпромелоза; пропіленгліколь, метакрилатний сополімер (тип С); полісорбати, діетилфталат; натрію гідроксид, спирт цетиловий, крохмаль кукурудзяний.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули з кришечкою від блакитного до фіолетового кольору і написом OMEZ D білим кольором, з корпусом від майже білого до білого кольору із нанесеним логотипом 

чорним кольором, які містять від майже білого до білого кольору пелети та порошкоподібну масу.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Код АТХ А02В С.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб, дія якого зумовлена компонентами, що входять до його складу. Омепразол – антисекреторний противиразковий засіб, знижує спонтанну та стимульовану шлункову секрецію внаслідок інгібування Н /К -АТФази (протонний насос), необхідну для транспорту водневих іонів. Пригнічує кінцеву фазу базального та стимульованого виділення соляної кислоти незалежно від природи подразника.

Домперидон – антагоніст рецепторів допаміну, прокінетик. Практично не проникає крізь ГЕБ. Збільшує продовження перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка і

дванадцятипалої кишки, збільшує швидкість вивільнення шлунка, збільшує тонус нижнього стравохідного сфінктера. Не порушує травної секреції. Проявляє антиемітичну дію, яка є збігом гастрокінетичної дії та антагонізму до рецепторів допаміну у тригерній зоні хеморецепторів, яка знаходиться поза ГЕБ.

Фармакокінетика.

Омепразол.

Омепразол швидко всмоктується. Максимальний вміст його у плазмі крові досягається за 1-2 години після перорального прийому дози. Всмоктування омепразолу відбувається у тонкій кишці і зазвичай завершується упродовж 3-6 годин. Одночасний прийом їжі не впливає на біодоступність омепразолу. Системна доступність (біодоступність) одноразової пероральної дози препарату становить близько 40 %. При повторному застосуванні в режимі 1 раз на добу біодоступність збільшується до 60 %.

Уявний об'єм розподілу у здорових добровольців становить близько 0,3 л/кг маси тіла. Омепразол зв'язується з білками плазми на 97 %.

Омепразол повністю метаболізується системою цитохрому P450 (CYP), в основному з участю CYP2C19, що відповідає за утворення гідроксиомепразолу як основного метаболіту омепразолу у плазмі крові. Сульфонове похідне омепразолу утворюється з участю іншої ізоформи, а саме – CYP3A4. Завдяки високій афінності омепразолу до CYP2C19 можливе конкурентне інгібування метаболізації інших субстратів цією ізоформою. Разом з тим афінність омепразолу до CYP3A4 низька, тому омепразол не може інгібувати метаболізацію інших субстратів CYP3A4. Проте омепразол не інгібує основні ферменти системи цитохрому P450. Час напіввиведення омепразолу з плазми крові як при одноразовому, так і при багаторазовому дозуванні – менше 1 години. Омепразол повністю елімінується з плазми крові у період між прийомами чергових доз. При вживанні 1 раз на добу тенденції до накопичення препарату не виявляється. Близько 80 % від дози омепразолу, яка надійшла до організму, виводиться з сечею у вигляді метаболітів. Решта виводиться з калом за рахунок секреції з жовчю.

При багаторазовому застосуванні площа під кривою «концентрація-час» для омепразолу збільшується. Це збільшення є дозозалежним, а залежність не є лінійною. Залежність у часі та від дози є наслідком зниження пресистемного метаболізму та системного кліренсу, імовірно, за рахунок інгібування CYP2C19 омепразолом та/або його метаболітами (наприклад сульфоном). Метаболіти омепразолу не впливають на секрецію кислоти у шлунку.

Домперидон.

Після перорального застосування натщесерце домперидон швидко всмоктується. Максимальний вміст у плазмі досягається за 30-60 хвилин. Низька абсолютна біодоступність домперидону (близько 15 %) після перорального застосування зумовлена значним пресистемним метаболізмом у стінці кишечнику та в печінці. Хоча біодоступність домперидону збільшується у здорових добровольців при його прийомі з їжею, хворим зі скаргами на шлунково-кишковий тракт слід приймати препарат за 15-30 хвилин до прийому їжі. Знижена кислотність шлункового вмісту порушує всмоктування домперидону. Біодоступність препарату після перорального застосування зменшується при попередньому прийомі циметидину та бікарбонату натрію. Якщо домперидон вживати після прийому їжі, час максимального всмоктування дещо відтермінується, а площа під кривою «концентрація-час» збільшується.

Домперидон, вжитий перорально, не накопичується та не індукує власний метаболізм.

Максимальний вміст його у плазмі крові через 90 хвилин після застосування дози в 30 мг щодня впродовж двох тижнів практично такий самий, як і після прийому першої дози (21 нг/мл порівняно з 18 нг/мл). Домперидон зв'язується з білками плазми крові на 91-93 %.

Домперидон швидко та екстенсивно метаболізується у печінці шляхом гідроксилування та N- деалкілування.

З сечею та калом виводиться 31 % та 66 % дози, що надійшла перорально. Незначна частина препарату виводиться у незміненому вигляді (10 % з калом і 1 % з сечею). Час напіввиведення з плазми крові після одноразової дози у здорових добровольців становить 7-9 годин. Цей час подовжено у хворих із тяжкою нирковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Функціональна диспепсія, уповільнена евакуація вмісту шлунка та гастропарез, рефлюкс-езофагіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до домперидону, омепразолу, до заміщених бензімідазолів або до інших компонентів препарату. Пролактин-секреторна пухлина гіпофіза (пролактинома). Шлунково-кишкові кровотечі, механічна кишкова непрохідність, перфорація шлунка або кишечника. Тяжкі або помірні порушення функції печінки та/або нирок. Хворим з відомим подовженням інтервалів серцевої провідності, зокрема QTc, хворим зі значними порушеннями балансу електролітів або з фоновими хворобами серця, такими як застійна серцева недостатність (див. розділ «Особливості застосування»). Печінкова недостатність.

Одночасне застосування кетоконазолу, еритроміцину або інших сильнодіючих інгібіторів СYP3A4, лікарських засобів, які подовжують інтервал QT (за винятком апоморфіну), таких як флуконазол, ітраконазол, пероральний кетоконазол, посаконазол, ритонавір, саквінавір, теллапревір, вориконазол, кларитроміцин, аміодарон, еритроміцин, телітроміцин (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасний прийом з нелфінавіром та атазанавіром.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Домперидон.

Антихолінергічні препарати можуть нейтралізувати антидиспептичну дію домперидону.

Не слід приймати антацидні та антисекреторні препарати одночасно з домперидоном, оскільки вони знижують його біодоступність після прийому внутрішньо.

Головний шлях метаболічних перетворень домперидону відбувається з участю ізоферменту СYP3A4 системи цитохрому P450, тому при одночасному застосуванні домперидону і

лікарських засобів, які значно інгібують цей ізофермент, можливе підвищення рівня домперидону у плазмі крові.

Однотиме застосування з кетоконазолом, еритроміцином або іншими потенційними інгібіторами CYP3A4 може призводити до подовження інтервалу QT.

При однотимому застосуванні домперидону у дозі 10 мг 4 рази на добу та кетоконазолу у дозі 200 мг двічі на добу спостерігається подовження інтервалу QT у середньому на 9,8 мсек (від 1,2 до 17,5 мсек індивідуально). При однотимому застосуванні домперидону у дозі 10 мг 4 рази на добу та еритроміцину у дозі 500 мг тричі на добу спостерігається подовження інтервалу QT в середньому на 9,9 мсек (від 1,6 до 14,3 мсек індивідуально). У рівноважному стані при такій взаємодії C_{max} та площа під кривою «концентрація-час» для домперидону збільшуються приблизно втричі. У зазначених дослідженнях монотерапія домперидоном у дозі 10 мг чотири рази на добу призводила до збільшення інтервалу QT на 1,6 мсек (дослідження взаємодії з кетоконазолом) і на 2,5 мсек (дослідження взаємодії з еритроміцином). Монотерапія кетоконазолом (200 мг двічі на добу) призводила до збільшення інтервалу QT на 3,8 мсек, а монотерапія еритроміцином (500 мг тричі на добу) – на 4,9 мсек.

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 нижченаведених 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, дронедаарон, 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 протималарійні препарати (наприклад, галофантрин, люмефантрин);
- 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);
- апоморфін, за винятком випадків, коли користь однотимого застосування переважає

ризика, та за умови суворого дотримання рекомендацій щодо запобіжних заходів при одночасному застосуванні (див. інструкцію для медичного застосування апоморфіну, розділ «Протипоказання»).

Сильні інгібітори CYP3A4, з якими не рекомендовано застосовувати домперидон:

- 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*

(*продовжують 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 протипоказаний, 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.

Домперидон 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.

Омепразол.

Зниження кислотності у шлунку протягом застосування омепразолу може змінювати всмоктування препаратів, для яких цей процес є рН-залежним. При сумісному застосуванні омепразолу з нелфінавіром, атазанавіром, концентрація останніх у плазмі крові знижується. Спільне застосування омепразолу з нелфінавіром протипоказане. Застосування омепразолу у дозі 40 мг 1 раз на добу зменшує вміст нелфінавіру в середньому на 40 %, а його фармакологічно активного метаболіту М8 – на 75-90 %. Інший механізм взаємодії можливий через CYP2C19.

Не рекомендується одночасне застосування омепразолу та атазанавіру. При одночасному застосуванні омепразолу у дозі 40 мг 1 раз на добу та атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг у здорових добровольців ефект атазанавіру зменшується на 75 %. Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсує такого впливу омепразолу. При одночасному застосуванні омепразолу в дозі 20 мг 1 раз на добу та атазанавіру 400 мг/ритонавіру 100 мг у здорових добровольців ефект атазанавіру знижується приблизно на 30 %.

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

Спільне застосування омепразолу в дозі 20 мг 1 раз на добу з дигоксином у здорових добровольців підвищує біодоступність дигоксину на 10 %. Хоча про токсичні прояви дигоксину у таких випадках не повідомляється, слід дотримуватись обережності при застосуванні омепразолу у високих дозах з дигоксином особам літнього віку.

У перехресному клінічному дослідженні при одночасному застосуванні клопідогрелю (навантажувальна доза 300 мг, а потім 75 мг на добу) з омепразолом (80 мг при одночасному прийомі) впродовж 5 діб ефект активного метаболіту клопідогрелю знижувався на 46 % (перша доба) та на 42 % (друга доба). Агрегація тромбоцитів знижувалася на 47 % через 24 години та на 30 % на п'яту добу. В іншому клінічному дослідженні було показано, що прийом клопідогрелю та омепразолу у різний час не запобігає зазначеній взаємодії, яка, ймовірно, зумовлена інгібуванням CYP2C19, спричиненим омепразолом.

Вживання омепразолу суттєво знижує всмоктування позаконазолу, ерлотинібу, кетоконазолу та ітраконазолу, внаслідок чого може зменшуватися клінічна ефективність зазначених препаратів. Слід уникати одночасного прийому препарату з посаконазолом та ерлотинібом.

Омепразол пригнічує CYP2C19, основний омепразол-метаболізуючий фермент. Таким чином, метаболізм супутніх препаратів, що також метаболізуються CYP2C19, таких як діазепам, фенітоїн, варфарин (R-варфарин) чи інші антагоністи вітаміну К та цилостазол, може уповільнюватися. Рекомендовано моніторинг пацієнтів, які застосовують фенітоїн, також може виникнути потреба у зменшенні дози фенітоїну. Однак одночасне застосування 20 мг омепразолу на добу не змінювало концентрацію фенітоїну у крові пацієнтів, які тривалий час застосовували цей препарат. Рекомендовано моніторинг МНС у пацієнтів, які застосовують варфарин або інші антагоністи вітаміну К; може знадобитися зменшення дози варфарину (чи іншого антагоністу вітаміну К). Одночасне застосування 20 мг омепразолу на добу, тим не менше, не змінювало час коагуляції у пацієнтів, які тривалий час застосовували варфарин. 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. 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.

Супутнє застосування омепразолу з такролімусом може призвести до підвищення концентрації такролімусу у сироватці крові. На початку або після завершення лікування омепразолом рекомендується стежити за концентрацією такролімусу у плазмі крові.

При одночасному застосуванні омепразолу та інгібіторів CYP2C19 та CYP3A4 (наприклад кларитроміцин та вориконазол) може виникати підвищення вмісту омепразолу у сироватці крові внаслідок зниження метаболізації останнього. Сумісне застосування вориконазолу і омепразолу призводить до посилення вдвічі ефектів останнього. Оскільки таке збільшення вмісту омепразолу є цілком прийнятним, зазвичай коригування дози не потрібне, за винятком хворих із тяжкою печінковою недостатністю або у разі довгострокового курсу лікування.

Препарати, що індукують CYP2C19, CYP3A4 або обидва ферменти (такі як рифампіцин, звіробій звичайний), можуть призводити до зниження рівнів омепразолу у сироватці крові шляхом прискорення його метаболізму.

Інші діючі речовини.

Ампіцилін: прийом омепразолу спричиняє значне та тривале пригнічення секреції кислоти у шлунку. При одночасному призначенні ампіциліну та омепразолу може погіршуватися абсорбція антибіотика, що призводить до зниження його біодоступності.

Залізо: прийом омепразолу призводить до значного та тривалого пригнічення секреції кислоти у шлунку, що може призводити до зниження абсорбції заліза у шлунково-кишковому тракті.

Карбамазепін: повідомлялося, що після однократного прийому дози карбамазепіну омепразол збільшував період напіввиведення, збільшував площу під кривою «концентрація/час» (AUC) та зменшував кліренс карбамазепіну.

Ціанокобаламін: омепразол може зменшувати абсорбцію вітаміну B₁₂ при його пероральному прийомі.

Циклоспорин: вплив омепразолу на концентрації циклоспорину повністю не встановлений. У контрольованих дослідженнях не було виявлено значущих змін або знижень концентрації циклоспорину у плазмі крові. Були зареєстровані випадки підвищення та зниження рівнів циклоспорину. У зв'язку з цим при одночасному лікуванні пацієнта циклоспорином та омепразолом необхідно контролювати рівень циклоспорину у плазмі крові.

Дисульфірам: одночасне застосування з омепразолом може призвести до підвищення концентрацій дисульфіраму в сироватці крові з такими проявами токсичності дисульфіраму як сплутаність свідомості, дезорієнтація та зміни психічного статусу.

Грейпфрутовий сік: одночасне вживання грейпфрутового соку та омепразолу 20 мг зменшує утворення сульфону омепразолу, опосередковане цитохромом P450 3A4, але не інгібує утворення 5-гідроксіомепразолу, опосередковане цитохромом P450 2C19. Клінічне значення цієї взаємодії не встановлено.

Сік журавлини: при одночасному вживанні з омепразолом спричиняє значуще зниження рН шлункового соку. Регулярне вживання соку журавлини під час лікування інгібіторами протонної помпи може зменшувати їх ефективність. Періодичне вживання соку журавлини, імовірно, не матиме клінічного впливу на кислотність шлункового соку, але рекомендується дотримуватися обережності. Наразі невідомо, чи мають такий самий вплив на кислотність шлункового соку харчові добавки з екстрактами журавлини, але рекомендується дотримуватися обережності.

Абсорбція омепразолу може сповільнюватися при прийомі їжі, тому препарат слід призначати натще.

Тиклопідин: тиклопідин пригнічує метаболізм омепразолу в осіб, які були визначені як швидкі метаболізатори цитохрому P450 2C19 (CYP2C19).

Невідомі механізми взаємодії.

У результаті одночасного прийому омепразолу з *саквінавіром/ритонавіром* концентрації саквінавіру у плазмі крові збільшилися приблизно до 70 %, що асоціюється з доброю переносимістю у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Особливості застосування.

Антацидні або антисекреторні препарати при сумісному застосуванні з домперидоном слід приймати після їди, але їх не слід приймати одночасно з препаратом домперидон. Пацієнтам, у яких відчуття дискомфорту після їди не минає і яким доводиться постійно приймати домперидон протягом більше 2 тижнів, слід звернутися до лікаря. Пацієнтам, у яких нудота та блювання тривають більше 48 годин, необхідно звернутися до лікаря.

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

Домперидон слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами ризику пролонгації інтервалу QT, включаючи гіпокаліємію, тяжку гіпомагніємію, органічні захворювання серця, та пацієнтам з легкими порушеннями функції печінки та/або нирок.

Порушення функції нирок. У пацієнтів, які приймали омепразол (діюча речовина, що входить до складу лікарського засобу ОМЕЗ Д[®]), 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.

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

Якщо пептична виразка існує або є підозра на неї, або є один з таких симптомів як значна втрата маси тіла, яку не можна пояснити, блювання, дисфагія, блювання з домішками крові або мелена, слід виключити злоякісний процес, оскільки лікування омепразолом може маскувати його симптоми та затримати визначення діагнозу.

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Препарат містить лактозу, сахарозу, тому препарат не слід застосовувати пацієнтам з непереносимістю лактози, галактоземією та мальабсорбцією глюкози/галактози, фруктози, сахарози-ізомальтози.

Домперидон може спричинити збільшення рівня пролактину, що спричиняє галакторею у жінок та гінекомастію у чоловіків.

У пацієнтів із феохромоцитомою при застосуванні домперидону можливе виникнення гіпертонічного кризу.

Хворих слід поінформувати про те, що домперидон не рекомендується застосовувати як засіб при захитуванні.

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.

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

Відповідно до настанови ІСН—Е14, було проведено дослідження з ретельним вивченням інтервалу QT у здорових осіб. 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.

Через підвищений ризик шлуночкової аритмії домперидон 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 або симптомів, що можуть бути пов'язані із серцевою аритмією, застосування домперидону потрібно припинити, а пацієнту слід негайно проконсультуватися з лікарем.

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 понад 60 років або при пероральному застосуванні доз препарату більше 30 мг на добу.

Домперидон слід призначати дорослим та дітям у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі домперидону залишається сприятливим.

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.

Знижена секреція кислоти у шлунку, що може бути результатом дії інгібіторів протонної помпи або інших кислото-інгібуючих агентів, призводить до підвищення кількості бактерій, присутніх у шлунково-кишковому тракті, що, у свою чергу, призводить до незначного збільшення ризику розвитку кишкових інфекцій, спричинених такими бактеріями як *Salmonella* і *Campylobacter*.

Омепразол є інгібітором CYP2C19. На початку чи у кінці лікування омепразолом необхідно приймати до уваги потенціальну можливість взаємодії із засобами, що метаболізуються CYP2C19, наприклад з клопідогрелем. Клінічна значущість цієї взаємодії залишається незрозумілою. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування омепразолу і клопідогрелю.

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 такого впливу необхідно припинити прийом інгібітора протонної помпи за 5 днів до проведення визначення рівня CgA.

Омепразол може знижувати засвоєння ціанокобаламіну. Це слід мати на увазі при тривалому призначенні препарату хворим зі зниженим вмістом вітаміну B₁₂ в організмі або при порушеннях всмоктування вітаміну B₁₂ зі шлунково-кишкового тракту.

Омепразол, як і інші кислото-інгібуючі речовини, можуть знижувати поглинання вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) через гіпо- або ахлоргідрію. Це необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів із дефіцитом вітаміну B₁₂ або з ризиком зниження поглинання вітаміну B₁₂ під час довготривалої терапії. В окремих випадках може бути доцільним проведення контролю рівня вітаміну B₁₂ у плазмі крові.

Застосування інгібіторів протонної помпи, особливо у високих дозах та упродовж тривалого часу (>1 року), може незначно підвищувати ризик переломів стегна, зап'ястя та хребта, в основному у пацієнтів літнього віку або у разі інших виявлених факторів ризику. Спостережні дослідження припускають, що інгібітори протонної помпи можуть підвищувати ризик переломів загалом на 10-40 %.

У деяких випадках це пов'язано з наявністю у пацієнта інших факторів ризику. Пацієнтів з ризиком остеопорозу слід забезпечувати належним лікуванням та адекватним вживанням вітаміну D і кальцію.

Застосування інгібіторів протонної помпи може бути пов'язано з підвищенням ризику виникнення асоційованої діареї, спричиної *C. difficile*.

У хворих, які приймають інгібітори протонної помпи, включаючи омепразол, упродовж щонайменше 3 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, делірій, запаморочення, шлуночкова аритмія. 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.

У пацієнтів, які потребують тривалого застосування інгібіторів протонної помпи та пацієнтів, які супутньо застосовують дигоксин або інші лікарські засоби, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад діуретики) слід перевіряти рівень магнію до початку лікування та періодично - під час лікування.

У деяких випадках лікування хронічних захворювань у дітей може потребувати більш тривалого застосування препарату, хоча це не рекомендовано.

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.

Застосування інгібіторів протонної помпи іноді може спричиняти появу підгострого шкірного червоного вовчака. При появі шкірних проявів, особливо на ділянках, які підлягали впливу сонячного випромінювання та супроводжуються артралгією, слід негайно звернутися до лікаря та розглянути можливість припинення застосування омепразолу. Наявність випадків підгострого шкірного червоного вовчаку в анамнезі, який розвивався після застосування інгібіторів протонної помпи, може підвищувати ризик появи підгострого шкірного червоного вовчаку при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не можна застосовувати вагітним жінкам. При необхідності призначення препарату годування груддю слід припинити.

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

Під час лікування препаратом потрібно дотримуватись особливої обережності при керуванні автомобільним транспортом та/або при роботі з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули приймати внутрішньо цілими, не розкриваючи і не розжовуючи, запиваючи склянкою води.

Рекомендована доза і курс лікування залежать від перебігу захворювання та встановлюються лікарем індивідуально. Середня рекомендована доза для дорослих і дітей віком від 12 років — по 1 капсулі 2-3 рази на добу за 30 хвилин до їди.

Добова доза не повинна перевищувати 30 мг у розрахунку на домперидон (3 капсули). Якщо лікар не призначив інакше, Омез Д® зазвичай не слід застосовувати більше одного тижня.

Діти.

Препарат застосовувати для лікування дітей віком від 12 років і масою тіла не менше 35 кг.

Передозування.

Передозування, зумовлене дією домперидону.

Симптоми: ажитація, порушення свідомості, судоми, дезорієнтація, сонливість, екстрапірамідні реакції.

Лікування: промивання шлунка, прийом активованого вугілля, холіноблокатори для усунення екстрапірамідних розладів. У разі виникнення екстрапірамідних реакцій застосовувати антихолінергічні препарати та засоби для лікування паркінсонізму.

Передозування, зумовлене дією омепразолу.

Симптоми: сухість у роті, нудота, блювання, запаморочення, профузне потовиділення, біль у черевній порожнині, метеоризм, діарея, гіперемія, головний біль, затуманення зору, тахікардія, апатія, депресія, сонливість, сплутаність свідомості. Усі симптоми є транзиторними. Швидкість виведення залишається незмінною незалежно від дози (кінетика першого порядку).

Лікування – симптоматичне. Специфічного антидоту немає. Значна частина омепразолу зв'язується з білками плазми, тому гемодіаліз неефективний.

Побічні реакції.

За умови дотримання рекомендацій з дозування та тривалості лікування домперидон зазвичай переноситься добре і небажані явища виникають нечасто.

Побічні реакції, відомості про які наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та такі, частота яких невідома.

З боку імунної системи. Рідко: ангіоневротичний набряк; реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок; пропасниця, бронхоспазм, набряки у животі. Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку шкіри та придатків підшкірної тканини. Нечасто: шкірний висип, свербіж, дерматит, кропив'янка. Рідко: алопеція, фотосенсибілізація, пурпура та/або петехії (інколи з повторною появою після поновлення прийому препарату), запалення шкіри, сухість шкіри, гіпергідроз. Дуже рідко: мультиформна еритема, підгострий шкірний червоний вовчак, ангіоневротичний набряк. Частота невідома: почервоніння шкіри, пухирі.

Психічні розлади: Нечасто: тривожність. Рідко: збудження, сплутаність свідомості, депресія. Дуже рідко: агресія, галюцинації, нервозність, роздратованість, зниження або відсутність лібідо.

З боку нервової системи. Дуже рідко: головний біль, запаморочення, парестезії, сонливість, порушення смаку, втрата свідомості, загальна слабкість, безсоння, млявість, тривожність,

парестезія, збудження, оборотна сплутаність свідомості, агресивність, депресії, нервозність, тремор, апатія, галюцинації, геміфаціальна дизестезія. Частота невідома: судоми, екстрапірамідні розлади, роздратованість, ажитація, акатизія, системне запаморочення (вертиго).

З боку серцево-судинної системи. Дуже рідко: шлуночкові аритмії, периферичні набряки, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень. Частота невідома: подовження інтервалу QT, шлуночкові аритмії по типу «torsade de pointes», раптова серцева смерть, біль у грудях або стенокардія, тахікардія, брадикардія, підвищений артеріальний тиск, периферичні набряки.

З боку органів зору. Рідко: нечіткість зору. Частота невідома: окулогірний криз.

З боку органів слуху. Шум у вухах.

З боку дихальної системи. Рідко: бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: біль у ділянці живота, запори, метеоризм. Рідко: гастроінтестинальні розлади, включаючи абдомінальний біль, регургітація кислим вмістом шлунка, зміну апетиту, нудоту, печію, запор. Дуже рідко: сухість у роті, короткочасні кишкові спазми, діарея, стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту, відсутність апетиту, спотворення смаку. Частота невідома: кишкова коліка, зміна смаку, блювання, мікроскопічний коліт, панкреатит (інколи з летальним наслідком), зміна забарвлення калу, атрофія слизової оболонки язика, спрага. Зрідка на тлі лікування омепразолом діагностують поліпи залоз дна шлунка. Ці поліпи є доброякісними і можуть зникати після припинення лікування. Повідомлялося про карциноїди шлунка і дванадцятипалої кишки у пацієнтів із синдромом Золлінгера-Еллісона на тлі тривалого лікування омепразолом. Вважається, що ці зміни є проявом основного захворювання, що, як відомо, асоціюється з такими пухлинами.

З боку опорно-рухового апарату. Рідко: артралгія, міалгія. Дуже рідко: м'язова слабкість. Частота невідома: біль у ногах, переломи стегна, зап'ястка або хребта.

Гепатобіліарні розлади. Рідко: підвищення рівня печінкових ферментів, гепатит із жовтяницею або без неї. Дуже рідко: печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з існуючими хворобами печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи. Рідко: тубулоінтерстиціальний нефрит (інколи з повторною появою після поновлення прийому препарату, з можливим прогресуванням до ниркової недостатності), інфекція сечовивідних шляхів, мікропіурія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, протеїнурія, гематурія, глюкозурія, біль у сід'яниках. Дуже рідко: затримка сечі, дизурія, часте сечовипускання.

З боку репродуктивної системи. Рідко: галакторея, збільшення молочних залоз/гінекомастія, чутливість молочних залоз, виділення з молочних залоз, біль у ділянці молочних залоз, аменорея, підвищення рівня пролактину, нерегулярний менструальний цикл.

Метаболічні порушення. Рідко: гіпонатріємія, підвищення рівня пролактину. Дуже рідко: гіпомагніємія що може спричинити гіпокаліємію; тяжка гіпомагніємія, що може призвести до гіпокальціємії.

З боку системи крові. Рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія. Дуже рідко: агранулоцитоз (інколи з летальними наслідками), панцитопенія, нейтропенія, анемія, лейкоцитоз, гемолітична анемія.

Лабораторні показники: Дуже рідко: підвищення рівня АЛТ, АСТ і холестерину Рідко: збільшення вмісту пролактину в сироватці крові. Дуже рідко: відхилення від норми показників функціональних тестів печінки.

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.

Інші порушення. Рідко: астенія, нездужання, периферичний набряк. Рідко: посилене потовиділення, підвищення температури тіла, імпотенція. Частота невідома: кон'юнктивіт, стоматит, млявість.

У період постмаркетингового застосування домперидону відмінностей у профілі безпеки застосування домперидону у дорослих та дітей відзначено не було, за винятком екстрапірамідних розладів та інших явищ, судом і збудження, пов'язаних з центральною нервовою системою, що спостерігалися переважно у дітей.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 капсул у стрипі, по 3 стрипи в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Торрент Фармасьютікалс Лтд, Індія/Torrent Pharmaceuticals Ltd, India.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Індрад Планта, Вілл. Індрад, Талука Каді, Діст. Мехсана Гуджарат 382721, Індія/Indrad Plant, Near Indrad Village, Taluka Kadi, District Mehsana Gujarat 382 721, India.

Заявник.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія/Dr. Reddy's Laboratories Ltd, India.