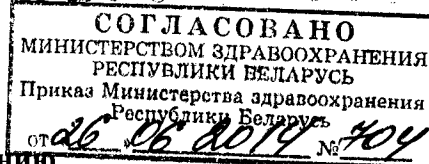


НД РБ

7273 - 2014

Инструкция

по медицинскому применению
ОНЕКС (ONEX)



Торговое название: ОНЕКС (ONEX)

Международное непатентованное название: Омепразол (Omeprazole)

Химическое название действующего вещества: 5-метокси-2-[[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил) метил] сульфинил]-1Н-бензоимидазол натрия.

Лекарственная форма: лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав:

Каждый флакон содержит:

Действующее вещество: омепразол (в виде омепразола натрия)-40 мг.

Вспомогательное вещество: маннитол.

Описание: белый или почти белый лиофилизированный порошок.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор протонного насоса

Код АТХ: A02BC01.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Омепразол - рацемическая смесь двух энантиомеров, угнетающая секрецию желудочной кислоты с помощью специфически направленного механизма действия. Он является специфическим ингибитором протонного насоса в париетальных клетках, обладает быстрым действием и обеспечивает контроль посредством обратимого ингибирования секреции желудочной кислоты однократной дозой препарата.

Омепразол является слабым основанием, концентрируется и переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток, где он ингибирует фермент H⁺, K⁺-АТФазу, т.е. является ингибитором протонного насоса. Этот эффект на заключительном этапе процесса формирования желудочной кислоты зависит от дозы и обеспечивает высокоэффективное ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции кислоты, независимо от стимула.

Фармакодинамика

Все наблюдаемые фармакодинамические эффекты объясняются действием омепразола на секрецию кислоты.

Влияние на секрецию желудочной кислоты

При введении внутривенно омепразол вызывает ингибирование секреции желудочной кислоты, которое зависит от дозы. Для быстрого достижения снижения внутрижелудочной кислотности рекомендуется ввести 40 мг препарата внутривенно,

далее препарат следует принимать по 20 мг перорально. Это приводит к немедленному снижению внутрижелудочной кислотности и среднее снижение в течение 24 часов достигает приблизительно 90% для внутривенной инъекции и инфузии.

Ингибирование секреции кислоты зависит от соотношения концентрации омепразола в плазме ко времени (AUC), а не фактической концентрации в плазме в данный момент времени. Во время лечения омепразолом тахифилаксия не наблюдалась.

Ингибирование секреции кислоты пропорционально площади под кривой на графике зависимости концентрации омепразола в плазме от времени (AUC), а не фактической концентрации в плазме в данный момент времени. Во время лечения омепразолом тахифилаксия не наблюдалась.

Влияние на H. pylori

H. pylori связано с язвенной болезнью, в том числе с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и язвой желудка. H. pylori является основным фактором развития гастритов. H. pylori совместно с кислотой желудочного сока являются основным фактором развития язвенной болезни. H. pylori является основным фактором развития атрофического гастрита, который связан с повышенным риском возникновения рака желудка.

Излечение от H. Pylori омепразолом и противомикробными препаратами связано с высокими темпами заживления и долговременной ремиссией язвенной болезни.

Другие эффекты, связанные с кислотным ингибированием

При долгосрочном лечении часто появлялись железистые кисты желудка. Эти изменения являются физиологическим следствием ингибирования секреции кислоты и являются доброкачественными и могут быть обратимыми.

Снижение кислотности желудочного сока любыми средствами, включая ингибиторы протонного насоса, увеличивает число бактерий в желудке, обычно присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение препаратами для понижения кислотности может привести к небольшому риску возникновения желудочно-кишечных инфекций, таких как Salmonella и Campylobacter.

Во время лечения антисекреторными лекарственными средствами в результате снижения секреции кислоты происходит увеличение сывороточного гастрина. Также за счет снижения кислотности желудочного сока происходит увеличение уровня (CgA). Повышенный уровень CgA может искажать результаты исследований нейроэндокринных опухолей. В литературе указано, что лечение ингибитором протонного насоса должно быть прекращено по крайней мере за 5 дней до измерения CgA. Если CgA и уровень гастрина не нормализовались через 5 дней, измерения следует повторить через 14 дней после прекращения лечения омепразолом.

Увеличение числа ECL клеток, связанных с повышением уровня сывороточного гастрина, наблюдалось у некоторых пациентов (детей и взрослых) при длительном лечении омепразолом. Считается, что такие результаты не являются клинически значимыми.

Фармакокинетика

Распределение

Объем распределения у здоровых людей составляет около 0,3 л / кг массы тела. Показатель связывания омепразола с белками плазмы крови составляет около 97%.

Метаболизм

Омепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизма зависит от полиморфно-экспрессируемого CYP2C19, ответственного за формирование гидроксидомепразола, основного метаболита в плазме. Оставшаяся часть зависит от другой специфической изоформы CYP3A4, ответственной за формирование сульфонов омепразола. Как следствие высокого сродства омепразола к CYP2C19, существует возможность для конкурентного ингибирования и метаболического взаимодействия лекарственных средств друг с другом с другими субстратами CYP2C19. Однако из-за низкого сродства CYP3A4, омепразол не имеет возможности ингибировать метаболизм других субстратов CYP3A4. Кроме того, омепразол не ингибирует основные CYP ферменты.

Примерно у 3% индоевропейского населения и 15-20% населения Азии не хватает функционального фермента CYP2C19, это группа людей с низким метаболизмом. У таких людей метаболизм омепразола, вероятно, в основном катализируется за счёт CYP3A4. После повторного введения 20 мг омепразола один раз в день AUC было в 5-10 раз выше в группе людей с низким метаболизмом по сравнению с людьми, имеющими функциональный фермент CYP2C19 (группа людей с экстенсивным метаболизмом). Средние пиковые концентрации в плазме были также выше в 3-5 раз. Эти данные не имеют никакого отношения к изучению дозировок омепразола.

Выведение

Общий клиренс плазмы составляет около 30-40 л / ч после однократного приема. Период полувыведения омепразола из плазмы, как правило, меньше одного часа как после однократного, так и длительного приема по 1 дозе в день. Омепразол полностью выводится из плазмы с мочой, калом и с желчью.

Площадь под кинетической кривой (AUC) омепразола увеличивается с повторным введением. Это увеличение зависит от дозировки и приводит к нелинейной зависимости отношения доза / AUC после повторного введения. Эта зависимость от времени и дозы обусловлена уменьшением первого этапа метаболизма и системной очистки, вероятно, вызванной ингибированием фермента CYP2C19 омепразолом и / или его метаболитами (например, сульфонами).

Влияние метаболитов на секрецию желудочного сока не выявлено.

Отдельные группы пациентов

С нарушением функции печени

Метаболизм омепразола у людей с дисфункцией печени нарушается, что приводит к увеличению AUC. Омепразол не накапливается при применении 1 раз в сутки.

С нарушением функции почек

Фармакокинетика омепразола, в том числе системная биодоступность и скорость выведения, остаются неизменными у людей с нарушениями функции почек.

Пожилые люди

Скорость метаболизма омепразола несколько снижена у пожилых пациентов (75-79 лет).

Показания к применению

Омепразол для внутривенного введения используется в качестве альтернативы пероральной терапии при следующих показаниях:

Взрослые

- Лечение язвы двенадцатиперстной кишки
- Профилактика обострений язвы двенадцатиперстной кишки
- Лечение язвы желудка
- Профилактика обострений язвы желудка
- В сочетании с соответствующими антибиотиками, для искоренения *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*) при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки
- Лечение НПВС-связанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки
- Предупреждение НПВС-связанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов группы риска
- Лечение рефлюкс-эзофагита
- Для долгосрочного лечения пациентов с исцеленным рефлюкс-эзофагитом
- Для симптоматического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
- Лечение синдрома Золлингера-Эллисона

Способ применения и дозы

При невозможности проведения пероральной терапии пациентам с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки или рефлюкс-эзофагитом рекомендуется назначать инфузию препарата Онекс в дозе 40 мг один раз в день. Пациентам с синдромом Золлингера – Эллисона рекомендуется начальное внутривенное введение Онекса в дозе 60 мг в день. Дозы подбираются индивидуально, иногда требуется введение более высокой дозы – до 80 – 120 мг/сут. Если величина суточной дозы превышает 60 мг, то ее необходимо разделить на два введения.

Онекс вводится внутривенно капельно в течение 20 – 30 минут. Раствор для инфузий рекомендуется вводить сразу же после его приготовления.

У пациентов с нарушенной функцией почек нет необходимости проводить коррекцию дозы.

Для пациентов с нарушенной функцией печени суточная доза 10 –20 мг может быть достаточной, поскольку у этих пациентов увеличен период полувыведения омепразола. Нет необходимости проводить корректировку дозы у пациентов пожилого возраста.

Правила приготовления инфузионного раствора

Все содержимое каждого флакона следует растворить примерно в 5 мл и затем сразу же развести до 100 мл. Следует использовать раствор хлорида натрия 9 мг / мл (0,9%) для инфузии или раствор глюкозы 50 мг / мл (5%) для инфузии. рН раствора для инфузии влияет на стабильность омепразола, поэтому для разведения не должен использоваться никакой другой растворитель, так же нельзя нарушать пропорции.

Приготовление:

- набрать шприцем 5 мл инфузионного раствора из флакона или инфузионного пакета;
- ввести инфузионный раствор во флакон с лиофилизированным порошком омепразола, встряхнуть флакон до полного растворения лекарственного препарата;
- набрать в шприц раствор омепразола;
- перенести раствор омепразола во флакон или инфузионный пакет.

Альтернативное приготовление инфузионного раствора в мягком контейнере.

Для приготовления раствора следует использовать двустороннюю иглу:

- одним концом иглы проколоть мембрану инфузионного пакета, другой конец иглы соединить с флаконом лиофилизированного омепразола;
- растворить порошок омепразола, прокачивая инфузионный раствор из пакета во флакон и обратно;
- убедиться, что порошок полностью растворился, после чего отсоединить пустой флакон и удалить иглу из инфузионного пакета.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам или к любому из наполнителей, детский возраст, период лактации.

С осторожностью. Беременность.

Омепразол, как и другие ингибиторы протонной помпы (ИПП), не должен применяться одновременно с нелфинавиром.

Меры предосторожности

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение омепразолом может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза.

Не рекомендуется применять совместно атазанавир с ингибиторами протонной помпы. Если применение атазанавира с ингибитором протонного насоса неизбежно, рекомендовано пристальное наблюдение (например, за вирусной нагрузкой), в сочетании с увеличением дозы атазанавира до 400 мг совместно со 100 мг ритонавира; доза омепразолане должна превышать 20 мг.

Омепразол, как и все кислотопонижающие лекарства, может уменьшать всасывание витамина В12 (цианокобаламина) в связи с гипо-или ахлоргидрией. Это следует учитывать у пациентов со сниженным содержанием В12 или риском снижения всасывания витамина В12 при долгосрочной терапии.

Омепразол является ингибитором CYP2C19. В начале и окончании лечения омепразолом, следует принимать во внимание возможность взаимодействия с препаратами метаболизируемыми CYP2C19. Омепразол взаимодействует с клопидогрелем. Клиническая значимость этого взаимодействия не определена. В качестве меры предосторожности, омепразол не следует применять одновременно с клопидогрелем.

Лечение ингибиторами протонной помпы повышает риск возникновения желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella* и *Campylobacter*.

У пациентов, проходящих лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), такими как омепразол, на протяжении трех месяцев – одного года была обнаружена тяжелая гипомagneмия. Могут возникать серьезные проявления гипомagneмии, такие как утомляемость, тетания, расстройство сознания, судороги, головокружение и желудочковая

аритмия, они могут начаться внезапно и могут быть не замечены. У большинства пациентов гипомагниемия проходила после замены магния и прекращения ИПП.

У пациентов, принимающих длительное лечение или которые принимают ИПП с дигоксином или другими лекарственными средствами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретики), медицинские работники должны измерять уровень магния перед началом лечения ИПП и периодически во время лечения.

Ингибиторы протонной помпы, особенно при использовании в больших дозах и на протяжении длительного времени (> 1 года), увеличивают риск переломов бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей и у людей группы риска. Исследования показывают, что ингибиторы протонной помпы увеличивают риск переломов на 10-40%. Такое увеличение связано и с другими факторами риска. Пациенты с риском возникновения остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, и они должны принимать витамин D и кальций.

Искажения в лабораторных исследованиях

- Увеличение уровня хромогранина А (СgА) может исказить результаты исследований нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать этого, лечение омепразолом необходимо прекратить, по крайней мере за 5 дней до измерений СgА.

- При длительном лечении, особенно при продолжении лечения более 1 года, пациенты должны находиться под постоянным наблюдением.

Применение при беременности и кормлении грудью

До настоящего времени у человека не отмечено тератогенного действия омепразола. Омекс с осторожностью может применяться при беременности. Омепразол выделяется с грудным молоком. Влияние на детей неизвестно. Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Омепразол не влияет на способность к управлению автомобилем. Могут возникать побочные реакции, такие как головокружение и зрительные расстройства. При возникновении таких реакций пациенту следует отказаться от управления автомобилем.

Побочное действие

Наиболее распространенные побочные эффекты (1-10% пациентов) - головная боль, боли в животе, запор, диарея, метеоризм и тошнота / рвота.

-Следующие побочные реакции были выявлены при клинических испытаниях и дальнейшем использовании омепразола. Зависимость от дозы не выявлена. Побочные реакции, перечисленные ниже, классифицированы в соответствии с частотой возникновения и классом систем органов (SOC). Категории частоты определяются в соответствии со следующими показателями: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 до <1/10), нечасто (> 1/1, 000 до <1/100), редко (> 1 / 10000 <1/1, 000), очень редко (<1/10, 000), не выявлено (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Частота случаев	Побочные реакции
Со стороны системы кроветворения	
Редко:	Лейкопения, тромбоцитопения
Очень редко:	Агранулоцитоз, панцитопения
Со стороны иммунной системы	
Редко:	Реакции гиперчувствительности: такие как лихорадка, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/шок
Нарушения метаболизма и питания	
Редко:	Гипонатриемия
Частота не установлена:	Гипомагниемия; выраженная гипомагниемия может привести к гипокальциемии
Психические расстройства	
В отдельных случаях:	Бессонница
Редко:	Возбуждение, беспокойство, депрессия
Очень редко:	Агрессия, галлюцинации
Со стороны нервной системы	
Часто:	Головная боль
В отдельных случаях:	Головокружение, парестезии, сонливость
Редко:	Нарушение вкуса
Зрительные расстройства	
Редко:	Нечеткость зрения
Со стороны вестибулярной системы	
В отдельных случаях:	Головокружение
Со стороны дыхательной системы	
Редко:	Бронхоспазм

Со стороны ЖКТ	
Обычно:	Боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота / рвота
Редко:	Сухость во рту, стоматит, желудочно-кишечный кандидоз
Частота не установлена:	Микроскопический колит
Гепатобилиарная система	
В отдельных случаях:	Повышение уровня печеночных ферментов
Редко:	Гепатит (с или без желтухи)
Очень редко:	Печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с уже существующей болезнью печени
Со стороны кожных покровов	
В отдельных случаях:	Дерматит, зуд, сыпь, крапивница
Редко:	Облысение, светочувствительность
Очень редко:	Эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)
Со стороны опорно-двигательного аппарата	
В отдельных случаях:	Перелом бедра, запястья или позвоночника
Редко:	Артралгии, миалгии
Очень редко:	Мышечная слабость
Со стороны почечной и мочевыделительной системы	
Редко:	Интерстициальный нефрит
Со стороны репродуктивной системы	
Очень редко:	Гинекомастия
Прочие	
В отдельных случаях:	Недомогание, периферические отеки
Редко:	Увеличение потоотделения

Необратимые нарушения зрения были выявлены в отдельных случаях у тяжело больных пациентов, получивших омепразол внутривенно, особенно в больших дозах, но причинно-следственная связь не была установлена.

Передозировка

Симптомы: спутанность сознания, нечеткость зрения, сонливость, сухость во рту, головная боль, тошнота, тахикардия, аритмия.

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ недостаточно эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Эффекты омепразола на фармакокинетику других активных веществ.

Активные вещества с рН зависимым высвобождением

Снижение внутрижелудочной кислотности во время лечения омепразолом может увеличить или уменьшить всасывание активных веществ с рН зависимым высвобождением.

Нелфинавир, атазанавир

Показано, что при одновременном применении с омепразолом снижается сывороточный уровень некоторых антиретровирусных ЛС, таких как атазанавир и нелфинавир. После многократного применения нелфинавира (1250 мг дважды в день) и омепразола (40 мг ежедневно) AUC нелфинавира и M8 была снижена на 40 и 92%, C_{max} - на 37 и 89%, C_{min} - на 39 и 75% соответственно. При многократном приеме атазанавира (400 мг ежедневно) и омепразола (40 мг ежедневно, за 2 ч до атазанавира) AUC была снижена на 94, C_{max} - на 96 и C_{min} - 95%.

Одновременное применение ингибиторов протонного насоса (таких как омепразол) и атазанавира или нелфинавира не рекомендуется.

Дигоксин

Совместное применение омепразола и дигоксина может приводить к увеличению биодоступности дигоксина на 10%. Были описаны случаи дигиталисной интоксикации. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении препаратов, особенно у пожилых пациентов.

Клопидогрел

Одновременный прием омепразола (ингибитор CYP2C19) и клопидогрела, метаболизирующегося до своего активного метаболита при участии CYP2C19, не рекомендуется.

В перекрестном клиническом исследовании у 72 здоровых добровольцев в течение 5 дней применяли только клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем по 75 мг в день) или клопидогрел вместе с омепразолом (80 мг, в то же время, что и клопидогрел). Превращение клопидогрела в активный метаболит было снижено на 46% (1-й день) и 42% (5-й день), если клопидогрел и омепразол принимали одновременно. Активный метаболит клопидогрела избирательно и необратимо ингибирует связывание АДФ с тромбоцитарными P2Y₁₂ рецепторами, тем самым ингибируя агрегацию тромбоцитов. Среднее значение ингибирования агрегации тромбоцитов при 5 мкМ АДФ было уменьшено на 39% (1-й день) и 21% (5-й день), если клопидогрел и омепразол принимали вместе.

В другом исследовании у 72 здоровых испытуемых, которые принимали те же дозы клопидогрела и 80 мг омепразола, но с интервалом 12 ч, результаты были аналогичными, что указывает на то, что применение клопидогрела и омепразола в разное время не препятствует их взаимодействию.

Другие активные вещества

Изменяет биодоступность любого лекарственного средства, всасывание которого зависит от pH (кетоконазол, соли железа и др.). Замедляет элиминацию препаратов, метаболизирующихся в печени путем микросомального окисления (варфарин, диазепам, фенитоин и др.).

Активные вещества, метаболизируемые CYP2C19

Омепразол является умеренным ингибитором CYP2C19, основным ферментом метаболизирующим омепразол. Таким образом, метаболизм сопутствующих активных веществ, которые метаболизируются CYP2C19, уменьшается, а системное воздействие с этими веществами увеличивается. Примерами таких препаратов являются R-варфарин и другие антагонисты витамина К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

Цилостазол

Омепразол, при применении в дозах 40 мг у здоровых людей при исследовании, увеличил C_{max} и AUC цилостазола на 18% и 26% соответственно, и один из его активных метаболитов на 29% и 69% соответственно.

Фенитоин

Рекомендован контроль концентрации фенитоина в плазме в течение первых двух недель после начала лечения омепразолом и, если проведена корректировка дозы фенитоина, контроль и корректировка дозы должны быть проведены после окончания лечения омепразолом.

Механизм не определен

Саквинавир

Одновременное введение омепразола с саквинавиром / ритонавиром приводит к повышению уровня в плазме приблизительно до 70%, саквинавир хорошо переносится ВИЧ-инфицированными пациентами.

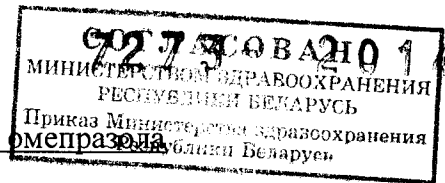
Такролимус

Одновременное введение омепразола повышает уровень такролимуса в сыворотке. Необходим контроль концентрации такролимуса, а также функции почек (клиренс креатинина), и в случае необходимости следует скорректировать дозировку такролимуса.

Метотрексат

Применение совместно с ингибиторами протонного насоса приводит к повышению уровня метотрексата у некоторых пациентов. При больших дозах метотрексата следует отказаться от применения омепразола.

НД РБ



Влияние других активных веществ на фармакокинетику омепразола

Ингибиторы CYP2C19 и / или CYP3A4

Т.к. омепразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4, то активные вещества, ингибирующие CYP2C19 или CYP3A4 (такие как кларитромицин и вориконазол), могут привести к повышению уровня омепразола в сыворотке крови за счет уменьшения скорости метаболизма омепразола. Применение совместно с вориконазолом увеличивает высвобождение омепразола в два раза. Если такие высокие дозы омепразола хорошо переносятся, то регулировать дозы омепразола обычно не требуется. Однако, дозы следует корректировать для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, а также в случае долгосрочного лечения.

Индукторы CYP2C19 и / или CYP3A4

Активные вещества, которые стимулируют CYP2C19 или CYP3A4 или оба (такие как рифампицин и зверобой), могут привести к снижению уровня омепразола в сыворотке путем увеличения скорости метаболизма омепразола.

Форма выпуска

По 40 мг действующего вещества омепразола в стеклянном флаконе. Стеклянный флакон с резиновой пробкой и алюминиевым обжимным кольцом и пластиковой крышечкой. 1 флакон в пластиковой контурной ячейке помещен в картонную пачку с инструкцией по применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре ниже 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

Ария Лайфсайнсиз Пвт. Лтд., Ахмедабад– 380 054 Гуярат, Индия.