

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

**ОМЕЗ Д®**  
**(OMEZ D)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* 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.

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

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Функціональна диспепсія, уповільнена евакуація вмісту шлунка та гастропарез, рефлюкс-езофагіт, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки; у схемах ерадикації *Helicobacter pylori* при наявності гастроезофагеального рефлюксу.

**Противоказання.** Підвищена чутливість до домперидону, омепразолу 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. Одночасне застосування кетоконазолу, еритроміцину або інших сильнодіючих інгібіторів СYP3A4, лікарських засобів, які подовжують інтервал QT, таких як флуконазол, вориконазол, кларитроміцин, аміодарон, телітроміцин (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасний прийом з атазанавіром.

**Спосіб застосування та дози.** Капсули приймати внутрішньо цілими, не розкриваючи і не розжовуючи. Рекомендована доза залежить від перебігу захворювання та встановлюється 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, запиваючи склянкою води. При необхідності доза може бути збільшена лікарем до 2 капсул 2 рази на добу. Курс лікування – 4-8 тижнів. У схемах ерадикації по 2 капсули 2 рази на добу у комбінації з антибактеріальними засобами.

**Побічні реакції.** 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; лихоманка. Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку шкіри та її придатків.* Нечасто: шкірний висип, свербіж, дерматит, кропив'янка. Рідко: алопеція, фотосенсибілізація. Дуже рідко: мультиформна еритема.

*Психічні розлади.* Нечасто: тривожність. Рідко: збудження, сплутаність свідомості, депресія. Дуже рідко: агресія, галюцинації. Частота невідома: нервозність.

*З боку нервової системи.* Нечасто: головний біль, запаморочення, парестезії, сонливість, безсоння. Частота невідома: судоми, екстрапірамідні реакції, роздратованість, ажитація, акатизія, вертиго.

*З боку серцево-судинної системи.* Дуже рідко: шлуночкові аритмії. Частота невідома: подовження інтервалу QT, периферичні набряки, відчуття серцебиття, порушення частоти та ритму серцевих скорочень.

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

*З боку дихальної системи.* Рідко: бронхоспазм

*З боку шлунково-кишкового тракту.* Часто: біль у животі, закрепи, діарея, метеоризм. Рідко: сухість у роті, стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту, спотворення смаку. Частота невідома: кишкова коліка, регургітація, зміна апетиту, зміна смаку, нудота, блювання, печія, коліт, спрага.

*З боку опорно-рухового апарату.* Рідко: артралгія, міальгія. Дуже рідко: м'язова слабкість. Частота невідома: біль у ногах.

*Гепатобіліарні розлади.* Рідко: гепатит із жовтяницею чи без неї. Дуже рідко: печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з уже наявними хворобами печінки.

*З боку сечовидільної системи.* Рідко: інтерстиціальний нефрит. Частота невідома: затримка сечі, дизурія, часте сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи.* Нечасто: галакторея, біль у ділянці молочних залоз. Частота невідома: гінекомастія, аменорея, підвищення рівня пролактину, зниження або відсутність лібідо, нерегулярний менструальний цикл, набряк молочних залоз, порушення лактації.

*Метаболічні порушення.* Рідко: гіпонатріємія. Дуже рідко: гіпомагніємія.

*З боку системи крові.* Рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія. Дуже рідко: агранулоцитоз, панцитопенія.

*Лабораторні показники:* Частота невідома: підвищення рівня АЛТ, АСТ і холестерину, збільшення вмісту пролактину в сироватці крові.

*Інші порушення.* Нечасто: астенія, нездужання, периферичний набряк. Рідко: посилене потовиділення.

Частота невідома: кон'юнктивіт, млявість.

### ***Передозування.***

*Передозування, зумовлене дією домперидону.*

*Симптоми:* ажитація, порушення свідомості, судоми, дезорієнтація, сонливість, екстрапірамідні розлади.

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

*Передозування, зумовлене дією омепразолу.*

*Симптоми:* нудота, блювання, запаморочення, біль у черевній порожнині, метеоризм, діарея, головний біль, тахікардія, апатія, депресія, сплутаність свідомості. Всі симптоми є транзиторними. Швидкість виведення залишається незмінною незалежно від дози (кінетика першого порядку).

*Лікування* – симптоматичне.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.*** Не можна застосовувати вагітним жінкам. При необхідності призначення препарату годування груддю слід припинити.

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

***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.

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 зловиясний процес, оскільки лікування омепразолом може маскувати його симптоми та затримати визначення діагнозу.

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 можливо виникнення гіпертонічного кризи.

Хворих слід поінформувати про те, що препарат не рекомендується як засіб від захитування.

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

- деякі епідеміологічні дослідження показали, що домперидон може асоціюватись 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 повинен призначатись дорослим та дітям у найнижчій ефективній дозі.

Співвідношення ризику та користі домперидону залишається сприятливим.

Омепразол може знижувати засвоєння ціанокобаламіну. Це слід мати на увазі при тривалому призначенні препарату хворим зі зниженим вмістом вітаміну В<sub>12</sub> в організмі або при порушеннях всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> зі шлунково-кишкового тракту.

**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.

**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 за участю ізоферменту CYP3A4 системи цитохрому P450, тому при одночасному застосуванні домперидону і лікарських засобів, які значно інгібують цей ізофермент, можливе підвищення рівня домперидону у плазмі крові.

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

При одночасному 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 одночасному 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<sub>max</sub> 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.

Прикладами сильних інгібіторів CYP3A4, з якими не рекомендовано застосовувати домперидон: азольні протигрибкові препарати, такі як флуконазол\*, ітраконазол\* і вориконазол\*; макролідні антибіотики, такі як кларитроміцин\* і еритроміцин; інгібітори ВІЛ-протеази, такі як ампренавір, атазанавір, фосампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір і саквінавір; антагоністи кальцію, такі як дилтіазем і верапаміл; аміодарон\*; амрепітант; нефазодон; телітроміцин\* (\*пролонгують інтервал QTc). Домперидон може поєднуватись 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 M8 – на 75-90 %. Інший механізм взаємодії можливий через CYP2C19.

Спільне застосування омепразолу з атазанавіром протипоказане. При спільному застосуванні омепразолу у дозі 40 мг 1 раз на добу та атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг у здорових добровольців ефект атазанавіру знижується на 75 %. Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсує такого впливу омепразолу. При спільному 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 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 днів 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. Віншому клінічному дослідженні було показано, що прийом клопідогрелю та омепразолу у різний час не запобігає зазначеній взаємодії, яка, ймовірно, обумовлена інгібуванням CYP2C19, спричиненим омепразолом.

Вживання омепразолу суттєво знижує всмоктування позаконазолу, ерлотинібу, кетоконазолу та ітраконазолу, внаслідок чого може зменшуватися клінічна ефективність зазначених препаратів. 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 чи 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. За 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 чи обидва ферменти (такі як рифампіцин), можуть призводити до зниження рівнів омепразолу у сироватці шляхом прискорення його метаболізму.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Лікарський засіб, дія якого зумовлена компонентами, що входять до його складу. Омепразол – антисекреторний противиражковий засіб, знижує спонтанну та стимульовану шлункову секрецію внаслідок інгібування H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 впродовж 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 день 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 за участю CYP2C19, що відповідає за утворення гідроксиомепразолу як основного метаболіту омепразолу у плазмі крові.

Сульфонове похідне омепразолу утворюється за 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, такі при багаторазовому дозуванні менше 1 години. Омепразол повністю елімінується з плазми крові у період між прийомами чергових доз. При вживанні один 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 сульфеном). 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 кишечника 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 %.

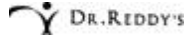
Домперидон швидко та екстенсивно метаболізується у печінці шляхом гідроксилювання та N-деалкілювання.

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 складає 7-9 годин. Цей час подовжено у хворих із тяжкою нирковою недостатністю.

**Фармацевтичні характеристики.**

**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.



**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.

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

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

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