

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЛОСЕК**  
**(LOSEC®)**

**Загальна характеристика:**

*міжнародна назва:* омепразол;

*основні фізико-хімічні властивості:* ліофілізований порошок білого або майже білого кольору;

*склад:* 1 флакон містить омепразолу натрію 42,6 мг, що еквівалентно омепразолу 40 мг;

*допоміжні речовини:* едетат натрію (ЕДТА), натрію гідроксид.

**Форма випуску.** Ліофілізат для приготування розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса. Код АТС А02В С01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Омепразол є специфічним інгібітором протонного насоса парієтальних клітин. Завдяки цьому пригнічується секреція соляної кислоти у шлунку. Ефект пригнічення секреції кислоти, оборотний. Омепразол є слабою основою, яка накопичується та перетворюється в активну форму у кислому середовищі парієтальних клітин, де він пригнічує  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазу, тобто впливає на кінцеву стадію секреції кислоти шлунка.

Пригнічення секреції є дозозалежним і впливає як на базальну, так і на стимульовану секрецію кислоти, незалежно від типу стимуляції. Омепразол не впливає на холінергічні та гістамінергічні рецептори. Як і при лікуванні блокаторами  $H_2$ -рецепторів, лікування омепразолом призводить до зменшення кислотності шлунка і, відповідно, до пропорційного збільшення гастрину. Збільшення гастрину оборотне. Під час тривалого курсу лікування може збільшитися кількість залозових кіст у шлунку. Ці зміни фізіологічні та є наслідком пригнічення кислотності. Процес доброякісний та оборотний. Зниження кислотності шлунка за допомогою інгібіторів протонного насоса або інших речовин, що пригнічують кислотність, може призвести до збільшення кількості бактерій, присутніх у шлунково-кишковому тракті. Тому таке лікування може призвести до дещо підвищеного ризику інфекцій травного тракту, спричинених *Salmonella* та *Campylobacter* та можливо *Clostridium difficile* у госпіталізованих пацієнтів.

Вплив на секрецію кислоти прямо пропорційний площі під кривою „концентрація - час” (AUC) і не залежить від концентрації омепразолу в плазмі.

Внутрішньовенне введення омепразолу 40 мг призводить до швидкого зменшення секреції шлункового соку. Одноразове введення 40 мг омепразолу внутрішньовенно має такий самий вплив на кислотність шлункового соку протягом доби, як і повторні прийоми 20 мг внутрішньо один раз на добу.

*Фармакокінетика.*Розподіл

Об'єм розподілу у здорових добровольців становить 0,3 л/кг і відповідає такому показнику у пацієнтів з нирковою недостатністю. У хворих літнього віку та пацієнтів з печінковою недостатністю об'єм розподілу може бути дещо зменшеним. Омепразол приблизно на 95 % зв'язується з білками плазми.

Метаболізм та виведення

Омепразол повністю метаболізується системою цитохрому P450 (CYP). Основна частина метаболізму залежить від поліморфно представленого CYP2C19, відповідального за утворення гідроксиомепразолу, основного метаболіту у плазмі крові. Решта залежить від іншої специфічної

ізоформи, CYP3A4, відповідальної за утворення омепразолсульфону. Внаслідок високої спорідненості омепразолу із CYP2C19, існує можливість конкурентного пригнічення та метаболічної міжлікарської взаємодії з іншими субстратами CYP2C19. Однак через незначну спорідненість до CYP3A4 омепразол не має здатності до пригнічення метаболізму інших субстратів CYP3A4.

Нижченаведені показники демонструють переважно фармакокінетику у осіб із функціональним ферментом CYP2C19, у так званих «швидких метаболізаторів».

Загальний плазмовий кліренс становить 30-40 л/год після разової дози. Період напіввиведення омепразолу зазвичай менше однієї години як після разового, так і після повторного перорального застосування один раз на добу. AUC омепразолу збільшується при повторному застосуванні. Збільшення залежить від дози і забезпечує нелінійну залежність AUC від дози після повторного застосування. Така залежність від часу та дози зумовлена зменшенням пресистемного метаболізму та системного кліренсу, що можливо, спричинено пригніченням ферменту CYP2C19 омепразолом та/або його метаболітами (наприклад, сульфеном). Омепразол повністю виводиться із плазми між прийомами доз без тенденції до накопичення при його застосуванні один раз на добу.

Не було виявлено, щоб будь-який із метаболітів впливав на секрецію кислоти шлункового соку. Майже 80 % внутрішньо введеної дози омепразолу виводилося у вигляді метаболітів із сечею, а решта — із фекаліями, переважно шляхом секреції з жовчю.

*Повільні метаболізатори:* приблизно 3 % європейської популяції та 15 % азійської популяції мають нестачу ферменту CYP2C19 і їх відносять до так званих «повільних метаболізаторів». У цих осіб метаболізм омепразолу, можливо, каталізується CYP3A4. Після повторного призначення омепразолу у дозі 20 мг один раз на добу, середня площа кривої AUC у цих пацієнтів збільшується у 5-10 разів порівняно з особами, у яких недостатності ферменту CYP2C19 немає (у швидких метаболізаторів). Середні пікові концентрації у плазмі також більші у 3-5 разів. Однак ці знахідки не впливають на дозування Лосеку.

#### *Особливі групи пацієнтів*

*Пацієнти з печінковою недостатністю:* метаболізм омепразолу у пацієнтів із печінковою дисфункцією порушений, що призводить до збільшення AUC. При застосуванні препарату один раз на добу тенденції до накопичення омепразолу не спостерігалося.

Пацієнти з нирковою недостатністю: фармакокінетика омепразолу, в тому числі системна біодоступність та швидкість виведення, у пацієнтів із нирковою недостатністю лишається незмінною.

Пацієнти літнього віку: швидкість метаболізму у пацієнтів літнього віку (75-79 років) дещо знижена .

*Діти:* досвід застосування препарату Лосек внутрішньовенно обмежений.

#### **Показання для застосування.**

- виразка шлунка та дванадцятипалої кишки;
- рефлюкс-езофагіт;
- синдром Золлінгера-Еллісона.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Дорослим, хворим на виразку дванадцятипалої кишки, виразку шлунка або рефлюкс-езофагіт, якщо неможливо застосування ліків внутрішньо, рекомендують внутрішньовенну інфузію Лосеку у дозі 40 мг. Звичайний курс лікування до переходу на пероральні засоби становить 2-3 дні.

Хворим із синдромом Золлінгера-Еллісона дозу підбирають індивідуально. Може виникнути потреба у вищих добових дозах або збільшенні кількості введень.

Засіб вводять у формі внутрішньовенної інфузії протягом 20-30 хв. Вміст одного флакона розчиняють у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або у 100 мл 5 % розчину глюкози для інфузій. Після розведення

розчин слід використати негайно.

Якщо розчин не використали відразу після розведення, його слід використати протягом 12 годин, якщо порошок розведений фізіологічним розчином; протягом 6 годин – якщо порошок розведений 5 % розчином глюкози.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок.* Немає потреби в корегуванні дози для хворих з порушеннями функції нирок.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки.* Оскільки період напіввиведення омепразолу із плазми у пацієнтів з печінковою недостатністю збільшується, таким пацієнтам може бути достатнім введення 10-20 мг препарату один раз на день. *Пацієнти літнього віку.* Немає в потреби корегуванні дози для пацієнтів літнього віку.

*Застосування в педіатрії.* Досвід застосування для лікування дітей обмежений.

### **Побічна дія.**

Нижче наведені небажані реакції, які спостерігалися під час проведення клінічних досліджень та після запровадження препарату у медичну практику. Жодне з явищ не було визнано дозозалежним. Реакції класифіковані за частотою (поширені  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; непоширені  $> 1/1000$ ;  $\leq 1/100$ ; рідкі  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$  дуже рідкі  $< 1/10000$ ).

#### *Порушення з боку крові та лімфатичної системи*

Рідкі: лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія.

#### *Порушення з боку імунної системи*

Рідкі: реакції гіперчутливості, такі як, лихоманка, ангіоневричний набряк та анафілактичні реакції/шок.

#### *Порушення живлення та обміну речовин*

Рідкі: гіпонатріємія.

#### *Психічні розлади*

Непоширені: безсоння.

Рідкі: збудження, агресія, сплутаність свідомості, депресія, галюцинації.

#### *Порушення з боку нервової системи*

Поширені: головний біль.

Непоширені: запаморочення, парестезія, сонливість.

Рідкі: зміна смаку.

#### *Порушення з боку органа зору*

Рідкі: розпливчастість зору.

#### *Порушення з боку органів слуху та рівноваги*

Непоширені: вертиго.

#### *Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення*

Рідкі: бронхоспазм.

#### *Порушення з боку шлунково-кишкового тракту*

Поширені: біль у животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання.

Рідкі: сухість у роті, стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту.

#### *Порушення з боку гепатобіліарної системи*

Непоширені: підвищений рівень печінкових ферментів.

Рідкі: гепатит із жовтухою чи без неї, печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із вже наявними хворобами печінки.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини*

Непоширені: дерматит, свербіж, висип, кропив'янка.

Рідкі: алопеція, фоточутливість, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН).

*Порушення з боку скелетно-м'язової системи, сполучної та кісткової тканини*

Рідкі: артралгія, міалгія, м'язова слабкість.

*Порушення з боку сечової системи*

Рідкі: інтерстиціальний нефрит.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Рідкі: гінекомастія.

*Загальні розлади та стан місця введення*

Непоширені: нездужання.

Рідкі: посилене потовиділення, периферичний набряк.

В окремих випадках повідомлялося про незворотне порушення зору у тяжко хворих пацієнтів, яким робили ін'єкцію омепразолу, особливо у великих дозах, однак причинно-наслідкового зв'язку встановлено не було.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до омепразолу, заміщених бензімідазолів та інших компонентів препарату.

Лосек, як і інші інгібітори протонного насоса, не слід застосовувати разом з атазановіром.

**Передозування.**

Внутрішньовенна доза більше 270 мг один раз на добу і 650 мг протягом трьох днів при проведенні клінічних досліджень не виявили жодних ознак передозування. Специфічного антидоту не існує. Омепразол зв'язується з білками плазми крові, у результаті чого погано виводиться при діалізі. Симптоми передозування: апатія, головний біль, тахікардія, нудота, блювання, метеоризм, діарея. Лікування симптоматичне.

**Особливості застосування.**

Підозрювана виразкова хвороба повинна бути підтверджена якнайшвидше рентгеноскопією або ендоскопією для запобігання неправильному лікуванню. Якщо 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 кров'ю або мелена, слід виключити злякисний процес, оскільки лікування омепразолом може маскувати його симптоми та затримати визначення діагнозу.

*Вагітність і годування груддю.* Добре контрольовані епідеміологічні дослідження не показали жодного негативного впливу омепразолу на вагітність або здоров'я плода/новонародженої дитини, тому препарат можна застосовувати в період вагітності.

Омепразол виділяється в грудне молоко, але його вплив на дитину не відомий. Тому слід утриматися від годування груддю під час лікування омепразолом.

*Вплив на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами.* Малоімовірно, що препарат впливає на здатність керувати автомобілем або працювати з точними механізмами.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

*Вплив омепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів.*

*Всмоктування:* Знижена кислотність шлунка в період лікування омепразолом може збільшувати чи зменшувати всмоктування препаратів, абсорбція яких залежить від рН шлункового соку. Як і у випадку інших препаратів, що пригнічують кислотність шлунка, всмоктування таких засобів, як кетоконазол та

ітраконазол може знижуватися в період застосування омепразолу.

*Метаболізм:* 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 Лосеку 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 дозу варфарину (чи іншого антагоністу вітаміну К). Одночасне застосування 20 мг Лосеку на добу, тим не менше, не змінювало час коагуляції у пацієнтів, які тривалий час застосовували варфарин. У перехресному дослідженні застосування 40 мг омепразолу здоровим добровольцям підвищувало C<sub>max</sub> та AUC цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а одного із його активних метаболітів — на 29 % та 69 % відповідно.

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

Результати ряду досліджень взаємодії омепразолу з іншими препаратами продемонстрували, що омепразол у дозі 20-40 мг на добу не впливає значним чином на будь-які інші ферменти CYP, важливі для метаболізму препаратів, про що свідчить відсутність метаболічної взаємодії з субстратами CYP1A2 (такими як кофеїн, теофілін), CYP2C9 (такими як S-варфарин, піроксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (такими як метопролол, пропранолол), CYP2E1 (таким як етанол).

*Невідомий механізм:* Повідомлялося, що одночасне застосування омепразолу підвищує рівень такролімусу у сироватці крові.

Відмічалось, що омепразол взаємодіє з деякими антиретровірусними засобами. Клінічна значущість та механізм такої взаємодії не завжди відомі. Підвищення шлункового рН протягом застосування омепразолу може змінювати всмоктування антиретровірусних препаратів. Інший механізм взаємодії можливи через CYP 2C19. У випадку застосування деяких антиретровірусних засобів, таких як атазанавір та нелфінавір, відмічалися знижені рівні останніх у сироватці крові при одночасному застосуванні з омепразолом. Тому супутнє застосування омепразолу і таких препаратів як атазанавір та нелфінавір не рекомендується. Повідомлялося про підвищення рівнів у сироватці інших антиретровірусних засобів, таких як саквінавір. Існують також інші антиретровірусні препарати, при одночасному застосуванні з омепразолом рівні яких у сироватці крові лишалися незмінними.

*Вплив інших препаратів на фармакокінетику омепразолу*

*Метаболізм:* Оскільки омепразол метаболізується CYP2C19 та CYP3A4, препарати, що пригнічують CYP2C19, CYP3A4 чи обидва ферменти (такі як кларитроміцин та вориконазол) можуть призводити до зростання рівнів омепразолу у сироватці крові шляхом уповільнення його метаболізму. Одночасне застосування вориконазолу призводило до більш ніж двократного зростання експозицій омепразолу. Оскільки великі дози омепразолу переносилися добре, корекція його дози не потрібна протягом тимчасового одночасного застосування. Препарати, що індукують CYP2C19, CYP3A4 чи обидва ферменти (такі як рифампіцин), можуть призводити до зниження рівнів омепразолу у сироватці шляхом прискорення його метаболізму.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати у захищеному від світла та недоступному для дітей місці, при температурі нижче 25 С.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 40 г порошку у флаконі; по 5 флаконів у картонній коробці.

ЗАТВЕРДЖЕНО                      Сторінка 6 з 6. Видавник: Державний експертний центр МОЗ України  
**Виробник.** АстраЗенека АБ, Швеція/AstraZeneca AB, Sweden.

**Адреса.** 15185 Содертал'є / 151 85 Sodertalje, Sweden.