МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003011 - 010615
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ортанол®

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ортанол®.

Международное непатентованное название: омепразол.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав:

1 флакон содержит: действующее вещество: омепразола натрия моногидрат - 42,56 мг (эквивалентно 40 мг омепразола); *вспомогательные вещества:* динатрия эдетата дигидрат - 1,5 мг, натрия гидроксид (используется для доведения *pH* до требуемого значения) q.s.

Описание: лиофилизированный порошок или масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: желез желудка секрецию понижающее средство - протонного насоса ингибитор.

Код АТХ: A02BC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Омепразол представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров, снижает секрецию желудочного сока посредством высокоселективного механизма действия: специфического ингибирования протонной помпы париетальных клеток желудка. Омепразол является слабым основанием, накапливается в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, активизируется и ингибирует фермент H^+, K^+-АТФазу. Влияние омепразола на последний этап образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты, вне зависимости от стимулирующего фактора. После внутривенного введения 40 мг омепразола действие омепразола наступает быстро и продолжается в течение 24 ч. Максимум эффекта достигается через 2 ч. После прекращения применения препарата секреторная активность полностью восстанавливается через 3-5 суток.

Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке

Однократное внутривенное введение омепразола вызывает дозозависимое ингибирование секреции желудочного сока. Внутривенное введение 40 мг омепразола вызывает быстрое снижение желудочной кислотности в среднем на 90 %, которое поддерживается на протяжении 24 ч как при внутривенной инъекции, так и при внутривенной инфузии. Ингибирование секреции кислоты зависит от площади под кривой «концентрация-время» (AUC) омепразола, а не от плазменной концентрации омепразола в данный момент времени.

Во время лечения омепразолом тахифилаксия не наблюдается.

Действие на Helicobacter pylori

Омепразол оказывает бактерицидное действие в отношении *H. pylori in vitro.* Эрадикация *H. pylori* при применении омепразола совместно с антибактериальными препаратами сопровождается быстрым устранением

симптомов, высокой степенью заживления дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и длительной ремиссией язвенной болезни.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции кислоты

Имеются сообщения о некотором повышении частоты возникновения железистых кист в желудке у пациентов, принимавших перорально в течение длительного времени препараты, понижающие секрецию желез желудка. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

Снижение секреции кислоты в желудке под действием ингибиторов протонного насоса (ИПН) или других кислото-ингибирующих агентов может приводить к незначительному увеличению риска развития кишечных инфекций, вызванных такими возбудителями, как *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*.

У детей и взрослых, длительно применяющих омепразол, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с увеличением концентрации гастрина в плазме крови. Клинической значимости данное явление не имеет.

Фармакокинетика

Обладая высокой липофильностью, омепразол легко проникает в париетальные клетки слизистой оболочки желудка. В плазме крови омепразол интенсивно связывается с белками плазмы - 95 %, преимущественно с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином. Объем распределения у здоровых добровольцев составляет 0,3 л/кг массы тела.

Омепразол практически полностью *метаболизируется* в печени с помощью изоферментов цитохрома Р450 (CYP) с образованием 6 фармакологически неактивных метаболитов. Основной путь метаболизма осуществляется посредством изофермента CYP2C19. Другой путь - с участием изофермента цитохрома CYP3A4. Результатом высокой афинности омепразола к изоферметy CYP2C19 является возможность конкурентного ингибирования и

метаболитических взаимодействий с другими лекарственными препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментом CYP2C19. Из-за низкой афинности к изоферменту CYP3A4 омепразол не ингибирует метаболизм других субстратов изофермента CYP3A4. Омепразол не оказывает ингибирующего действия на главные изоферменты системы цитохрома CYP.

Приблизительно у 3 % европеоидов и 15-20 % азиатов снижена активность изофермента CYP2C19, т.е. они являются «медленными» метаболизаторами. У данных лиц метаболизм омепразола, по всей вероятности, происходит преимущественно посредством изофермента CYP3A4. При повторном применении 20 мг омепразола один раз в сутки среднее значение AUC было от 5 до 10 раз выше у «медленных» метаболизаторов по сравнению с лицами с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Средние пиковые плазменные концентрации также были выше от 3 до 5 раз. Эти данные не оказывают никакого влияния на режим дозирования омепразола.

Выведение

Общий плазменный клиренс составляет 0,3-0,6 л/мин после однократного введения омепразола.

Средний показатель периода полувыведения в терминальной фазе составляет 40 мин. Выводится в виде метаболитов почками (80 %) и с желчью (20 %).

У *пациентов с нарушением функции печени* отмечается увеличение AUC омепразола и значительное уменьшение плазменного клиренса.

У *пациентов с нарушением функции почек* не отмечено значительных изменений фармакокинетики омепразола. При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению клиренса креатинина.

У *пациентов пожилого возраста (старше 75 лет)* незначительно снижается скорость метаболизма омепразола.

Показания к применению

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки;
- профилактика рецидива язвы двенадцатиперстной кишки;

- лечение язвенной болезни желудка;
- профилактика рецидива язвенной болезни желудка;
- профилактика и лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- рефлюкс-эзофагит;
- поддерживающая терапия рефлюкс-эзофагита в фазе ремиссии;
- симптоматическое лечение гастро-эзофагеального рефлюкса;
- синдром Золлингера-Эллисона.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам и другим компонентам, входящим в состав препарата;
- одновременное применение с атазанавиром, нелфинавиром, эрлотинибом и позаконазолом;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены для данной формы выпуска).

С осторожностью

Следует применять у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью, с остеопорозом, с наличием «тревожных» симптомов: значительного снижения массы тела, повторяющейся рвоты, рвоты кровью (гематемезиса), нарушения глотания, изменением цвета кала (дегтеобразный стул - мелена), дефицита витамина B_{12} (цианокобаламина); одновременно принимающих клопидогрел, итраконазол, варфарин, цилостазол, диазепам, фенитоин, саквинавир, такролимус, кларитромицин, вориконазол, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, в период беременности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные по применению омепразола в период беременности и грудного вскармливания ограничены. Были получены спорадические сообщения о развитии врожденных аномалий у новорожденных детей. Применение

препарата Ортанол® во время беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Омепразол проникает в грудное молоко в следовых концентрациях. При необходимости назначения препарата Ортанол® кормящей матери, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат вводится внутривенно капельно в течение 20-30 мин.

При невозможности проведения пероральной терапии пациентам с язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки или рефлюкс-эзофагитом рекомендуется внутривенное введение препарата в дозе 40 мг один раз в сутки.

При синдроме Золлингера-Эллисона рекомендуется начальное внутривенное введение 60 мг в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 80-120 мг в сутки, разделив ее на два введения.

У *пациентов с нарушением функции печени* суточная доза не должна превышать 20 мг.

У *пациентов с нарушением функции почек* коррекция дозы не требуется.

У *пожилых пациентов (старше 65 лет)* коррекция дозы не требуется.

Приготовление раствора для инфузии перед применением

Раствор для инфузий готовят путем растворения содержимого одного флакона с лиофилизатом в 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы.

1. Набрать в шприц 5 мл инфузионного раствора из флакона с растворителем или инфузионного мешка.
2. Ввести инфузионный раствор во флакон с лиофилизатом омепразола, тщательно перемешать до полного растворения препарата.
3. Набрать в шприц раствор омепразола и перенести его во флакон с растворителем или инфузионный мешок.

4. Повторить операции 1-3 до тех пор, пока весь омепразол не будет перенесен во флакон с растворителем или инфузионный мешок.

Альтернативный способ приготовления растворов для инфузий в мягких контейнерах

1. Для приготовления раствора используют двустороннюю иглу-переходник. Ввести один конец иглы во флакон с лиофилизатом, другой конец присоединить к инфузионному мешку, содержащему раствор для инфузий.

2. Растворить лиофилизат омепразола, прокачивая раствор для инфузий между инфузионным мешком и флаконом.

3. Убедиться, что лиофилизат полностью растворился, после чего отсоединить пустой флакон и удалить иглу из инфузионного мешка.

Полученный раствор нельзя использовать повторно, химическая и физическая стабильность приготовленного раствора омепразола наблюдается в течение 4 ч при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

С микробиологической точки зрения разведенный раствор рекомендуется использовать немедленно.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы

редко: лейкопения, тромбоцитопения;

очень редко: агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы

редко: реакции гиперчувствительности (лихорадка, ангионевротический отек, анафилактические реакции/анафилактический шок).

Со стороны обмена веществ и питания

редко: гипонатриемия;

частота неизвестна: гипомагниемия (см. Раздел «Особые указания»). Тяжелая гипомагниемия может привести к развитию гипокальциемии и гипокалиемии.

Нарушения психики

нечасто: бессонница;

редко: ажитация, спутанность сознания, депрессия, агрессия, галлюцинации.

Со стороны нервной системы

часто: головная боль;

нечасто: головокружение, парестезии, сонливость;

редко: нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органа зрения

редко: нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

нечасто: вертиго.

Со стороны дыхательной системы

редко: бронхоспазм.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: боль в области живота, запор, диарея, метеоризм, тошнота, рвота;

редко: сухость слизистой оболочки полости рта, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта;

очень редко: диспепсия;

частота неизвестна: микроскопический колит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов;

редко: гепатит (с желтухой или без);

очень редко: печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с предшествующими заболеваниями печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;

редко: фотосенсибилизация, алопеция;

очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

нечасто: перелом бедра, костей запястья, позвонков;

редко: миалгия, артралгия;

очень редко: мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

редко: интерстициальный нефрит.

Со стороны половых органов и молочной железы

очень редко: гинекомастия.

Прочие

нечасто: недомогание, периферические отеки;

редко: повышенное потоотделение.

Имелись единичные сообщения о возникновении необратимого нарушения функции зрения у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями на фоне внутривенных инъекций омепразола в больших дозах, однако причинно-следственная связь между терапией омепразолом и нарушением функции зрения не была установлена.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, головокружение, боли в области живота, диарея, головная боль. В отдельных случаях наблюдались апатия, депрессия, спутанность сознания.

Лечение: симптоматическая терапия. Гемодиализ недостаточно эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние омепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении омепразолом может привести к снижению или повышению всасывания других *лекарственных препаратов, биодоступность которых в большой степени определяется кислотностью желудочного сока* (в т.ч. *позаконазол, эрлотиниб, кетоконазол, итраконазол, дигоксин, препараты железа* и *цианокобаламин*).

Следует избегать одновременного применения омепразола с *позаконазолом* и *эрлотинибом*.

При одновременном применении *атазанавира* и *нелфинавира* с омепразолом может наблюдаться значительное снижение их плазменной концентрации, в связи с этим одновременное применение указанных препаратов не рекомендуется.

Биодоступность *дигоксина* при одновременном применении с омепразолом повышается на 10 %. Следует соблюдать особую осторожность при одновременном применении этих препаратов у пожилых пациентов.

В перекрестном клиническом исследовании *клопидогрел* (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая доза 75 мг в сутки) в виде монотерапии и в комбинации с омепразолом (80 мг в сутки одноврменно с клопидогрелом) применяли в течение 5 дней. При этом биодоступность активного метаболита *клопидогрела* снизилась на 46 % (день 1) и на 42 % (день 5), уровень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снизился на 47 % (день 1) и на 30 % (день 5) при одновременном применении омепразола и *клопидогрела*. В другом исследовании установлено, что применение *клопидогрела* и омепразола в разные моменты времени не исключает их взаимодействие, что, вероятно, обусловлено ингибирующим эффектом омепразола на активность фермента CYP2C19. В ходе наблюдений и клинических исследований получены противоречивые данные о наличии или отсутствии повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений при одновременном применении омепразола и *клопидогрела*.

При одновременном применении с омепразолом возможно повышение плазменной концентрации и увеличение периода полувыведения *варфарина (R-варфарин)* и *других антагонистов витамина К, цилостазола, диазепама, фенитоина*, а также *других препаратов, метаболизирующихся в печени посредством изофермента CYP2C19* (может потребоваться снижение доз этих препаратов).

При применении омепразола пациентами, получающими *варфарин* или *другие антагонисты витамина К*, необходим тщательный мониторинг

международного нормализованного отношения (МНО). В ряде случаев может понадобиться снижение дозы варфарина или другого антагониста витамина К. В то же время, у пациентов, длительно принимающих варфарин, совместное применение омепразола в дозе 20 мг один раз в сутки не вызывало изменения времени коагуляции.

Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки у здоровых добровольцев приводило к увеличению C_{max} и AUC *цилостазола* на 18 % и 26 %, соответственно; для одного из активных метаболитов *цилостазола* увеличение составило 29 % и 69 %, соответственно.

При одновременном применении *фенитоина* рекомендуется измерять концентрацию фенитоина в плазме крови в течение первых двух недель после начала лечения омепразолом. В ряде случаев может потребоваться коррекция дозы фенитоина. В то же время, у пациентов, длительно принимающих фенитоин, одновременное применение с омепразолом в дозе 20 мг один раз в сутки не вызывало изменения концентрации фенитоина в плазме крови.

Омепразол при одновременном применении повышает плазменную концентрацию *такролимуса*, что может потребовать коррекции дозы. Необходимо проводить контроль концентрации *такролимуса* в плазме крови, а также измерять клиренс креатинина.

При одновременном применении с омепразолом отмечается повышение плазменной концентрации *саквинавира/ритонавира* до 70 %, при этом переносимость лечения пациентами с ВИЧ-инфекцией не ухудшается.

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации *метотрексата* на фоне совместного применения с ИПН. При назначении высоких доз *метотрексата* следует рассмотреть возможность временной отмены омепразола.

Омепразол не влияет на метаболизм лекарственных препаратов, метаболизм которых осуществляется с помощью изофермента CYP3A4, таких как *циклоспорин, лидокаин, хинидин, эстрадиол, эритромицин* и *будесонид*.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику омепразола

Одновременное применение с *ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP3A4* (такими как *кларитромицин*, *вориконазол*) может привести к увеличению плазменной концентрации омепразола за счет замедления его метаболизма. Одновременное применение омепразола и *вориконазола* может приводить к увеличению AUC омепразола более чем в 2 раза. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы омепразола, однако, это может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном применении омепразола.

Индукторы изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 (например, *рифампицин*, *препараты зверобоя продырявленного* (*Hypéricum perforátum*) могут ускорять метаболизм омепразола, снижая тем самым его концентрацию в плазме крови.

Не установлено клинически значимого взаимодействия омепразола с *антацидными препаратами, теофиллином, кофеином, S-варфарином, пироксикамом, диклофенаком, напроксеном, хинидином, лидокаином, пропранолом, метопрололом, этанолом.*

Особые указания

При подозрении на язву желудка на ранних стадиях необходимо пройти рентгенологическое или эндоскопическое обследование для установки правильного диагноза и назначения адекватного лечения.

При наличии «тревожных» симптомов (значительная потеря веса, рекуррентная рвота, дисфагия, рвота кровью, мелена), а также при наличии язвы желудка или при подозрении на нее перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного процесса, поскольку лечение омепразолом может маскировать симптоматику и таким образом задержать постановку правильного диагноза.

Пациенты, принимающие препарат в течение длительного периода (особенно более 1 года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.

Омепразол может снизить абсорбцию витамина B_{12} вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать при применении препарата Ортанол® у

пациентов с недостаточностью или с риском развития дефицита витамина B_{12} при длительной терапии.

Гипомагниемия. Тяжелая форма гипомагниемии наблюдалась у пациентов, проходивших лечение ИПН, в том числе омепразолом, в течение как минимум трех месяцев и в большинстве случаев при лечении в течение года. Отмечались серьезные проявления гипомагниемии, такие как хроническая усталость, тетания, судороги, делирий, головокружение и желудочковые аритмии, однако они могут начаться постепенно и оставаться незамеченными. У большинства пациентов гипомагниемия исчезала после дополнительного приема препаратов магния и прекращения приема ИПН.

Для пациентов, которым может потребоваться длительное лечение омепразолом и/или принимающим ИПН совместно с дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемию (например, диуретиками), следует рассмотреть возможность измерения содержания магния перед началом терапии ИПН и периодического контроля во время проведения лечения.

Применение ИПН, особенно при их использовании в больших дозах и в течение продолжительного периода (>1 года), может привести к умеренному повышению риска возникновения перелома бедра, запястья и тел позвонков, особенно у пожилых людей или при наличии других известных факторов риска. Проведенные исследования позволяют предположить, что прием данных препаратов может повысить общий риск переломов на 10-40 %. В определенной степени это повышение риска может быть следствием воздействия других факторов. Пациенты, подверженные риску развития остеопороза, должны проходить лечение в соответствии с применимыми клиническими рекомендациями и принимать в необходимом количестве препараты витамина D и кальция.

Во время применения препаратов, уменьшающих секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме крови увеличивается. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA)

в плазме крови, что может привести к ложноположительным результатам при диагностике пациентов с подозрением на нейроэндокринные опухоли. Для предотвращения данного влияния терапию ингибиторами протонного насоса необходимо приостановить не менее чем за 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При приеме препарата Ортанол® может возникать головокружение, сонливость, нарушение зрения, поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 40 мг.

По 40 мг омепразола во флаконы из прозрачного стекла, укупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками с алюминиевой обкаткой и пластмассовыми колпачками с надписью на английском языке “FLIP OFF”.

По 1, 5 или 10 флаконов с инструкцией по применению в картонную пачку с картонным держателем внутри

Срок годности

2 года.

Готовый раствор: 4 ч.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Готовый раствор: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: Лек д.д., Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словения.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Е.

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО * ОГРН 1027739159601 * "САНДОЗ" "SANDOZ" Для документов * МОСКВА *