



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭЗОНЕКСА®

Торговое название препарата: Эзонекса®

Действующее вещество (МНН): эзомепразол (esomeprazole)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и инфузий

Состав:

1 флакон содержит:

активное вещество: эзомепразола натрия 42,5 мг, что эквивалентно эзомепразолу 40 мг;

вспомогательные вещества: динатрия эдетат, натрия гидроксид.

Описание: пористый лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения заболеваний связанных с нарушением кислотности. Препараты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Ингибиторы протонного насоса. Эзомепразол.

Код АТХ: A02BC05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эзомепразол является S-изомером омепразола, который ингибирует секрецию кислоты желудочного сока благодаря специфическому направленному механизму действия. Он является специфическим ингибитором протонной помпы париетальных клеток. И R-, и S-изомеры омепразола обладают схожей фармакологической активностью.

Место и механизм действия

Эзомепразол представляет собой слабое основание, концентрирующееся и превращающееся в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток, где ингибирует фермент H^+K^+-ATP -азу – протонную помпу – и подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты.

Воздействие на секрецию желудочного сока

Через 5 дней перорального приема по 20 мг и 40 мг эзомепразола уровень pH желудка выше 4 сохранялся соответственно в среднем 13 часов и 17 часов соответственно в течение 24-часового интервала у пациентов с симптоматической ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Эффект схож как при пероральном, так и при внутривенном применении.

С помощью AUC как опосредованного параметра концентрации препарата в плазме крови была показана связь между угнетением секреции кислоты и экспозицией после перорального применения эзомепразола.

При внутривенном введении эзомепразола здоровым добровольцам в дозе 80 мг в виде болюсной инфузии продолжительностью 30 минут с последующим применением препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью 8 мг/ч продолжительностью 23,5 часа уровень pH желудка выше 4 и выше 6 сохранялся соответственно в среднем час и 11-13 часов соответственно в течение 24-часового интервала.

Терапевтические эффекты угнетения секреции кислоты

При пероральном применении эзомепразола в дозе 40 мг примерно 78% пациентов с рефлюксным эзофагитом выздоравливают через 4 недели, 93% - через 8 нед лечения.

В рандомизированном двойно слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании пациентов с эндоскопически доказанной пептической язвой класса Ia, Ib, IIa или IIb (9 %,

43%, 38% и 10% соответственно) по Форресту рандомизировали в группах применение эзомепразола в виде раствора для инфузий (n=375) или плацебо (n=389). После эндоскопического гемостаза пациентам вводили эзомепразол в дозе 80 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут с последующей длительной инфузией со скоростью 8 мг/ч или плацебо в течение 72 часов. После начального 72-часового периода всех пациентов переводили на открытый пероральный прием эзомепразола в дозе 40 мг в течение 27 дней для подавления кислотной секреции. Частота повторного кровотечения в течение 3 суток составила 5,9 % в группе приема эзомепразола и 10,3 % в группе плацебо. Через 30 дней после терапии частота повторных кровотечений в группе приема эзомепразола и плацебо составила соответственно 7,7 % и 13,6 %.

Другие эффекты, связанные с угнетением секреции кислоты

В период лечения антисекреторными препаратами уровни гастрина в сыворотке возрастают в ответ на снижение секреции кислоты. Уровень хромогранина А (CgA) также возрастает в результате уменьшения кислотности желудочного сока. Из-за повышения уровня CgA возможно влияние на результаты лабораторных исследований выявления нейроэндокринных опухолей. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами протонной помпы следует прекратить в течение периода от 5 дней до 2 недель до измерения уровня CgA для того, чтобы уровень CgA нормализовался, поскольку этот показатель может быть повышен после лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Повышение количества энтерохромафинообразных клеток, возможно связанное с повышением уровня гастрина, наблюдалось у некоторых пациентов в период длительного лечения пероральным эзомепразолом.

На фоне длительного лечения пероральными антисекреторными препаратами отмечался некоторый рост частоты образования желудочных glandулярных кист. Эти изменения являются физиологическим следствием выраженного угнетения секреции желудочного сока, обладают доброкачественной и обратимой природой.

Уменьшение кислотности желудочного сока по любым причинам, в том числе вследствие применения ИПП, приводит к увеличению в желудке количества бактерий, обычно присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение ИПП несколько увеличивает риск желудочно-кишечных инфекций, обусловленных, например, *Salmonella* и *Campylobacter*, а у госпитализированных пациентов, возможно, также *Clostridium difficile*.

Дети

В плацебоконтролируемом исследовании (98 больных от 1 до 11 месяцев) оценивались эффективность и безопасность применения препарата у пациентов с признаками и симптомами ГЭРБ. Эзомепразол 1 мг/кг один раз в сутки перорально вводили в течение 2 нед (открытая фаза), а 80 пациентов было включено в течение 4 дополнительных недель (двойно слепая фаза отмены лечения). Не наблюдалось существенной разницы между эзомепразолом и плацебо относительно достижения первичной конечной точки и прекращения лечения из-за ухудшения симптомов.

В плацебоконтролируемом исследовании (52 пациента в возрасте < 1 месяц) оценивали эффективность и безопасность препарата у пациентов с ГЭРБ. Эзомепразол 0,5 мг/кг один раз в сутки перорально вводили в течение минимум 10 дней. Не было существенной разницы между эзомепразолом и плацебо по отношению к первичной конечной точке изменения количества случаев симптомов ГЭРБ по сравнению с исходным уровнем.

Результаты, полученные в ходе исследований с участием пациентов младенческого возраста, показывают, что дозы эзомепразола 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг у младенцев < 1 месяца и 1–11 месяцев соответственно снижают средний процент времени, когда внутрипищеводный уровень pH < 4.

Профиль безопасности применения препарата оказался подобным тому, что наблюдался у взрослых.

В исследовании, проведенном с участием педиатрических пациентов с ГЭРБ (возрастом от < 1 до 17 лет), получавших длительное лечение ИПП, у 61 % детей наблюдалась гиперплазия ЕСЛ-клеток незначительной степени, клиническая значимость которой была неизвестна; развития атрофического гастрита или карциноидных опухолей не отмечалось.

Фармакокинетика

Распределение

Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составляет примерно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол на 97% связывается с белками плазмы.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол полностью метаболизируется системой цитохрома Р450 (СYP). Основная часть метаболизма эзомепразола зависит от полиморфного СYP2C19, отвечающего за образование гидроксид- и десметилметаболитов эзомепразола. Остальные метаболизм обеспечивается другой специфической изоформой, СYP3A4, отвечающей за образование эзомепразола сульфона, основного метаболита в плазме крови.

Нижеследующие параметры отражают преимущественно фармакокинетику у лиц с функциональным СYP2C19 ферментом, то есть быстрых метаболизаторов.

Общий плазменный клиренс составляет около 17 л/час после разовой дозы и примерно 9 л/час после повторного применения. Период полувыведения препарата из плазмы крови составляет около 1,3 ч при повторном применении один раз в сутки.

Общая экспозиция (AUC) возрастает при повторном применении эзомепразола. Этот рост зависит от дозы и приводит к нелинейной зависимости между дозой и AUC после повторного применения. Такая зависимость от времени и дозы обусловлена снижением пресистемного метаболизма и системного клиренса, вызванного, вероятно, ингибированием фермента СYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфоновым метаболитом. Эзомепразол полностью выводится из плазмы между приемами и тенденции к его накоплению в организме при применении один раз в сутки не наблюдается.

При повторном применении в дозах 40 мг в виде внутривенных инъекций средняя максимальная концентрация его в плазме составляет примерно 13,6 мкмоль/л. Средняя максимальная плазменная концентрация после пероральных доз составляет примерно 4,6 мкмоль/л. Меньший рост (приблизительно на 30 %) общей экспозиции отмечается при в/в применении по сравнению с пероральным приемом. Наблюдается линейный дозозависимый рост экспозиции при введении эзомепразола в виде внутривенной инфузии длительностью 30 минут (в дозе 40 мг, 80 мг или 120 мг) с последующим его введением в виде длительной инфузии (со скоростью 4 мг/ч или 8 мг/ч) в течение 2,5 часа.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочного сока. Почти 80 % пероральной дозы эзомепразола выводится в виде метаболитов с мочой, остальные – с калом. Менее 1 % исходного соединения выводится с мочой.

Пациенты особых групп

Медленные метаболизаторы

Приблизительно $2,9 \pm 1,5$ % населения не имеет функционального фермента СYP2C19 и называется медленными метаболизаторами. У этих лиц метаболизм эзомепразола, вероятно, катализируется преимущественно СYP3A4. После многократного перорального приема эзомепразола в дозе 40 мг один раз в сутки средняя общая экспозиция была примерно на 100 % выше медленных метаболизаторов, чем у лиц с функциональным ферментом СYP2C19 (быстрых метаболизаторов). Средняя максимальная концентрация в плазме крови была повышена примерно на 60 %. Подобные отличия наблюдались и при внутривенном введении эзомепразола. Эти данные не требуют изменений в дозировке эзомепразола.

Пациенты пожилого возраста

Метаболизм эзомепразола незначительно изменяется у пожилых (71–80 лет).

Пол

После перорального приема эзомепразола в дозе 40 мг средняя общая экспозиция у женщин примерно на 30 % выше, чем у мужчин. В зависимости от пола разница не отмечается при повторном применении препарата один раз в сутки. Подобные отличия наблюдались при в/в применении эзомепразола. Эти данные не влияют на дозировку эзомепразола.

Нарушение функции печени

Метаболизм эзомепразола у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени может изменяться. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени скорость метаболизма снижается, в результате чего общая экспозиция эзомепразола возрастает вдвое. Поэтому пациентам с ГЭРБ и тяжелым нарушением функции печени не следует превышать максимальную дозу 20 мг. В случае кровоточащей язвы и тяжелых нарушений функции печени после введения начальной болюсной дозы 80 мг введение препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью максимум 4 мг/ч в течение 71,5 ч может быть достаточным. Эзомепразол или его основные метаболиты не выявляют тенденцию к накоплению при применении один раз в сутки.

Нарушение функции почек

Не проводилось исследований с участием пациентов с пониженной функцией почек. Поскольку почки отвечают за выведение метаболитов эзомепразола, но не за выведение основного соединения, изменения метаболизма не ожидаются у пациентов с нарушением функции почек.

Дети

В рандомизированном открытом международном исследовании многократных доз эзомепразол применяли путем 3-минутной внутривенной инъекции один раз в сутки в течение 4 дней. Всего в исследование было вовлечено 59 детей от 0 до 18 лет, 50 из которых (7 детей от 1 до 5 лет) завершили исследование. По результатам исследования была оценена фармакокинетика эзомепразола.

В таблице 1 представлены результаты системного воздействия эзомепразола после внутривенного применения путем инъекции продолжительностью 3 минуты у педиатрических пациентов и здоровых взрослых добровольцев. Значение в таблице 1 представлено в виде геометрических средних (диапазона). Дозу 20 мг для взрослых применяли путем инфузии продолжительностью 30 мин. Максимальную равновесную концентрацию препарата в плазме крови ($C_{ss, max}$) оценивали через 5 минут после введения дозы у детей во всех возрастных группах, а у взрослых пациентов через 7 минут после введения дозы 40 мг и по окончании инфузии в дозе 20 мг.

Таблица 1

Возрастная группа	Дозовая группа	AUC (мкмоль×г/л)	$C_{ss, max}$ (мкмоль/л)
0–1 месяца*	0,5 мг/кг (n = 6)	7,5 (4,5–20,5)	3,7 (2,7–5,8)
1–11 месяцев*	1,0 мг/кг (n = 6)	10,5 (4,5–22,5)	8,7 (4,5–14,0)
1–5 лет	10 мг (n = 7)	7,9 (2,9–16,6)	9,4 (4,4–17,2)
6–11 лет	10 мг (n = 8)	6,9 (3,5–10,9)	5,6 (3,1–13,2)
	20 мг (n = 8)	14,4 (7,2–42,3)	8,8 (3,4–29,4)
	20 мг (n = 6)**	10,1 (7,2–13,7)	8,1 (3,4–29,4)
12–17 лет	20 мг (n = 6)	8,1 (4,7–15,9)	7,1 (4,8–9,0)
	40 мг (n = 8)	17,6 (13,1–19,8)	10,5 (7,8–14,2)
Взрослые	20 мг (n = 22)	5,1 (1,5–11,8)	3,9 (1,5–6,7)
	40 мг (n = 41)	12,6 (4,8–21,7)	8,5 (5,4–17,9)

* Возрастная группа от 0 до 1 месяца включала пациентов со скорректированным возрастом (сумма внутриутробного возраста и возраста после рождения в полных неделях) ≥ 32 полных недель и < 44 полных недель. Возрастная группа от 1 до 11 месяцев включала пациентов с корректируемым возрастом ≥ 44 полных недель.

**** Два пациента были исключены: один, скорее всего, в связи с пониженной активностью изофермента CYP2C19, второй - в связи с сопутствующим применением ингибитора изофермента CYP3A4.**

Согласно построенной модели, $S_{ss, max}$ после внутривенного введения эзомепразола путем 10-минутной, 20-минутной и 30-минутной инфузии уменьшится в среднем на 37-49 %, 54-66 % и 61-72 % соответственно во всех возрастных группах и группа дозировки по сравнению со значением $C_{ss, max}$ после 3-минутной инъекции.

Показания к применению

Взрослые

- Антисекреторная терапия, в случае, когда невозможно применять пероральный путь введения, например:
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с эзофагитом и/или тяжелыми симптомами рефлюкса;
- лечение язв желудка, связанных с терапией нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС);
- предупреждение язв желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с терапией НПВП у пациентов, которые входят в группу риска.
- Кратковременное поддержание гемостаза и профилактика повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения вследствие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

Дети в возрасте от 1 до 18 лет

- Антисекреторная терапия, в случае, когда невозможно применять пероральный путь введения, например: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у пациентов с эрозивным рефлюксным эзофагитом и/или тяжелыми симптомами рефлюкса.

Способ применения и дозы

Дозировка

Взрослые

Антисекреторная терапия, в случае невозможности перорального применения.

Пациентам, которые не могут принимать лекарственное средство перорально, можно вводить препарат парентерально в дозе 20 – 40 мг один раз в сутки. Доза для пациентов с рефлюксным эзофагитом составляет 40 мг один раз в сутки. Доза для пациентов, получающих симптоматическое лечение рефлюксной болезни, составляет 20 мг один раз в сутки.

При лечении язв желудка, обусловленных приемом НПВС, обычная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Для предотвращения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных терапией НПВП, пациентам группы риска назначают лекарственное средство в дозе 20 мг один раз в сутки.

Обычно лечение с помощью лекарственного средства для внутривенного введения является кратковременным, пациентов следует переводить на пероральное применение лекарственного средства как можно скорее.

Кратковременное поддержание гемостаза и профилактика повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения вследствие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки

После терапевтической эндоскопии острого кровотечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки вводят 80 мг лекарственного средства в виде болюсной инфузии длительностью 30 минут, после чего продолжают введение препарата путем длительной внутривенной инфузии со скоростью 8 мг/час в течение 3 дней (72 часов).

После парентерального лечения терапию следует продолжить с помощью пероральных средств, угнетающих кислотную секрецию.

Способ применения

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора приведены в данном разделе ниже («Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)»).

Инъекции

Доза 40 мг

5 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут.

Доза 20 мг

2,5 мл или половину восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Инфузии

Доза 40 мг

Восстановленный раствор вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут.

Доза 20 мг

Половину восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Болусная доза 80 мг

Восстановленный раствор вводят в виде длительной внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Доза 8 мг/ч

Восстановленный раствор вводят в виде длительной внутривенной инфузии в течение 71,5 часа (рассчитанная скорость инфузии 8 мг/час, срок годности восстановленного раствора указан в разделе «Срок годности»).

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не является необходимой. Поскольку опыт применения препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью ограничен, таким пациентам назначать препарат следует с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

ГЭРБ: пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать максимальную дозу препарата Эзонекса® 20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Кровоточащие язвы: пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется; пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени после введения начальной болусной дозы препарата Эзонекса® для инфузий 80 мг дальнейшее введение препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью 4 мг/час в течение 71,5 часа может быть достаточным (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Дозировка

Дети в возрасте 1-18 лет

В качестве средства для подавления желудочной секреции в случае, когда пероральный прием препарата невозможен

Пациентам, которые не могут принимать препарат перорально, в рамках периода полного лечения ГЭРБ можно вводить препарат парентерально один раз в сутки (дозы указаны в таблице 2).

Обычно лечение с помощью препарата для внутривенного введения должно продолжаться недолго, и пациентов следует переводить на пероральный прием лекарственного средства как можно скорее.

Таблица 2

Рекомендуемые дозы эзомепразола для внутривенного введения

Возрастная группа	Лечение эрозивного рефлюксного эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1-11 лет	Масса тела <20 кг: 10 мг один раз в сутки Масса тела ≥20 кг: 10 или 20 мг один раз в сутки	10 мг один раз в сутки
12-18 лет	40 мг один раз в сутки	20 мг один раз в сутки

Способ применения

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора приведены в данном разделе ниже («Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)»).

Инъекции

Доза 40 мг

5 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут.

Доза 20 мг

2,5 мл или половину восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Доза 10 мг

1,25 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Инфузии

Доза 40 мг

Восстановленный раствор вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут.

Доза 20 мг

Половину восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Доза 10 мг

Четверть восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)

Перед применением восстановленный раствор следует визуально осмотреть на наличие частиц и изменения цвета. Следует использовать только прозрачный раствор. Раствор предназначен только для одноразового применения.

Если все восстановленное содержимое флакона не нужно, неиспользованный раствор следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Раствор для инъекций по 40 мг

Готовят раствор для инъекции (8 мг/мл), добавляя 5 мл 0,9 % натрия хлорида для внутривенного применения во флакон эзомепразола 40 мг.

Восстановленный раствор для инъекций прозрачный и бесцветный или чуть желтоватого цвета.

Раствор для инфузий по 40 мг

Готовят раствор для инфузий, растворяя содержимое одного флакона эзомепразола 40 мг в 100 мл 0,9 % хлорида натрия для внутривенного применения.

Раствор для инфузий по 80 мг

Готовят раствор для инфузий, растворяя содержимое двух флаконов эзомепразола по 40 мг в 100 мл 0,9 % хлорида натрия для внутривенного применения.

Восстановленный раствор для инфузий прозрачный и бесцветный или немного желтоватого цвета.

Дети

Применяют детям в возрасте от 1 года в качестве средства для антисекреторной терапии в случае, когда пероральный прием препарата невозможен.

Побочные действия

Среди нежелательных реакций, наиболее часто встречающихся во время проведения клинических исследований и в период послерегистрационного применения препарата, - головная боль, боль в животе, диарея и тошнота. Профиль безопасности одинаков для различных лекарственных форм препарата, показаний, возрастных групп и популяций пациентов. Дозозависимых нежелательных реакций обнаружено не было.

Нижеследующие нежелательные реакции были обнаружены или подозревались в программе клинических исследований эзомепразола при его пероральном или внутривенном применении, а также во время постмаркетингового наблюдения за пероральным применением препарата. Реакции распределены по частоте: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы

Редко: лейкопения, тромбоцитопения;

Очень редко: агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, например, лихорадка, ангионевротический отек и анафилактические реакции/шок.

Со стороны метаболизма и питания

Нечасто: периферический отек;

Редко: гипонатриемия;

Частота неизвестно: гипомагниемия (см. раздел «Особые указания»); тяжелая гипомагниемия может коррелировать с гипокальциемией. Гипомагниемия также может быть связана с гипокалиемией.

Со стороны психики

Нечасто: бессонница;

Редко: агитация, спутанность сознания, депрессия;

Очень редко: агрессия, галлюцинации.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль;

Нечасто: головокружение, парестезии, сонливость;

Редко: нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов зрения

Нечасто: нечеткость зрения.

Со стороны органов слуха и равновесия

Нечасто: вертиго.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Редко: бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, железистые полипы дна желудка (доброкачественные);

Нечасто: сухость во рту;

Редко: стоматит, желудочно-кишечный кандидоз;

Частота неизвестно: микроскопический колит.

Со стороны гепатобилиарной системы

Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов;

Редко: гепатит с желтухой или без нее;

Очень редко: печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с предварительно имеющейся болезнью печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: реакции в месте введения *;

Нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница;

Редко: алопеция, фоточувствительность;

Очень редко: полиморфная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз;

Частота неизвестно: подострая кожная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани

Нечасто: переломы бедра, запястья или позвоночника (см. раздел «Особые указания»);

Редко: артралгия, миалгия;

Очень редко: мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Очень редко: интерстициальный нефрит; у некоторых пациентов сообщалось о почечной недостаточности.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: недомогание, усиленное потоотделение.

* Реакции в месте введения наблюдались преимущественно в исследовании с применением высоких доз в течение 3 суток (72 часов).

Необратимые нарушения зрения отмечались в отдельных случаях у критически больных пациентов, получавших эзомепразол (рацемат) в виде внутривенной инъекции, особенно в высоких дозах, однако причинно-следственная связь не установлена.

Сообщение о побочных реакциях

После выхода лекарственного средства на рынок важно сообщать о побочных реакциях. Это позволяет осуществлять мониторинг соотношения польза/риск применения лекарственного средства. Врачам и фармацевтам следует сообщать о любых побочных реакциях.

Педиатрическая популяция

Рандомизированное открытое международное исследование было проведено с целью оценки фармакокинетики многократного внутривенного применения эзомепразола в течение 4 дней при введении один раз в сутки у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел «Фармакокинетика»). Всего к оценке безопасности средства были привлечены 57 пациентов (8 детей в возрасте 1 – 5 лет). Данные по безопасности препарата согласуются с известным профилем безопасности эзомепразола, и новых угроз безопасности пациентов выявлено не было.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу эзомепразолу, другим замещенным бензимидазолам или любому из вспомогательных веществ этого лекарственного средства.
- Эзомепразол не следует применять одновременно с атазанавиром, нелфинавиром (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Воздействие эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных средств

Лекарственные средства, всасывание которых зависит от pH. Угнетение желудочной секреции на фоне терапии эзомепразолом и другими ИПП (ингибитор протонной помпы) может приводить к ослаблению или усилению всасывания лекарственных средств, абсорбция которых зависит от уровня pH желудочного сока. Как и при применении других лекарственных средств, уменьшающих кислотность желудочного сока, всасывание таких препаратов как кетоконазол, итраконазол и эрлотиниб может ослабляться, а всасывание дигоксина – усиливаться в период применения эзомепразола. При сопутствующем применении омепразола (20 мг в сутки) и дигоксина у здоровых добровольцев биодоступность дигоксина возрастала на 10 % (до 30 % у двух из десяти участников). Токсические эффекты дигоксина отмечались редко. Однако следует соблюдать осторожность при применении высоких доз эзомепразола пациентам пожилого возраста. Следует усилить мониторинг концентрации дигоксина в крови у пациента.

Ингибиторы протеазы. Отмечено взаимодействие омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы. Клиническая значимость и механизмы этих взаимодействий не всегда известны. Повышение уровня pH желудочного сока в период терапии омепразолом может изменять всасывание ингибиторов протеазы. Другие механизмы взаимодействия возможны из-за угнетения CYP2C19. Снижение сыровоточных уровней атазанавира и нелфинавира отмечалось при одновременном применении омепразола, поэтому одновременно применять эти препараты не рекомендуется. Одновременное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к значительному снижению экспозиции атазанавира (снижение AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$ примерно на 75%). Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияния омепразола на экспозицию атазанавира. Одновременное применение омепразола (20 мг в сутки) с атазанавиром 400 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев снижало экспозицию атазанавира примерно на 30 % по сравнению с экспозицией, отмеченной при применении атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг/ритонавира. 20 мг/сут. Сопутствующее применение омепразола (40 мг в сутки) уменьшало средние значения AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$ нелфинавира на 36–39 %, а средние значения AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$ фармакологически активного метаболита M8 на 75–92 %.

Повышение концентрации саквинавира (применявшегося одновременно с ритонавиром) в сыворотке (80–100 %) наблюдалось при сопутствующем применении омепразола (в дозе 40 мг в сутки). Омепразол в дозе 20 мг в сутки не влиял на экспозицию даранавира (применявшегося одновременно с ритонавиром) и ампренавира (в сочетании с ритонавиром). Эзомепразол в дозе 20 мг в сутки не влиял на экспозицию ампренавира (в сочетании с ритонавиром или отдельно). Применение омепразола в дозе 40 мг/сут не изменяло экспозицию лопинавира (в сочетании с ритонавиром). Из-за сходства фармакодинамических эффектов и фармакокинетических свойств омепразола и эзомепразола сопутствующее применение эзомепразола и атазанавира не рекомендуется, а сопутствующее применение эзомепразола и нелфинавира противопоказано.

Метотрексат. При применении метотрексата вместе с ИПП его уровни повышались у некоторых пациентов. Может потребоваться временное прекращение приема эзомепразола при применении метотрексата в больших дозах.

Такролимус. При одновременном применении эзомепразола сообщалось о повышении уровня такролимуса в сыворотке крови. Следует проводить усиленный мониторинг концентрации такролимуса, а также функции почек (клиренс креатинина); при необходимости – откорректировать дозировку такролимуса.

Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2C19

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 – основной фермент, метаболизирующий эзомепразол. Поэтому при сочетании эзомепразола с лекарственными средствами, метаболизируемыми

CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и т.д., концентрации этих препаратов в плазме могут возрастать и может потребоваться уменьшение их доз. Исследования взаимодействия *in vivo* с применением формы препарата для введения в больших дозах (80 мг + 8 мг/ч) не проводились. Влияние эзомепразола на лекарственные средства, метаболизируемые CYP2C19, на фоне такого режима лечения может быть более выраженным, и за пациентами в течение 3-дневного периода введения препарата следует следить за развитием нежелательных явлений.

Диазепам. Сопутствующий пероральный прием 30 мг эзомепразола приводил к снижению клиренса субстрата CYP2C19 диазепама на 45 %.

Фенитоин. При сопутствующем пероральном применении 40 мг эзомепразола и фенитоина минимальная концентрация фенитоина в плазме крови больных эпилепсией возрастала на 13 %. Рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови в начале терапии эзомепразолом и при ее прекращении.

Вориконазол. Применение омепразола (40 мг один раз в сутки) вызывало рост C_{max} и AUC вориконазола (субстрата CYP2C19) на 15 % и 41 % соответственно.

Варфарин. При сопутствующем пероральном применении 40 мг эзомепразола пациентами, принимавшими варфарин в рамках клинического исследования, время свертывания крови оставалось в пределах интервала допустимых значений. Однако в постмаркетинговый период на фоне применения перорального эзомепразола было отмечено несколько частных случаев клинически значимого повышения МНО (международное нормализованное отношение) при сопутствующем применении этих препаратов. Рекомендуется проводить мониторинг в начале и конце сопутствующего применения эзомепразола и варфарина или других кумариновых производных.

Клопидогрель. Результаты оценки фармакокинетического (ФК)/фармакодинамического (ФД) взаимодействия между клопидогрелем (погрузочная доза 300 мг/поддерживающая доза 75 мг в сутки) и эзомепразолом (перорально 40 мг в сутки), полученные во время проведения исследований с участием здоровых добровольцев, активного метаболита клопидогреля в среднем на 40 % и снижения максимального показателя ингибирования (индуцированной аденозиндифосфатом [АДФ]) агрегации тромбоцитов в среднем на 14 %. Во время проведения исследования с участием здоровых добровольцев, когда клопидогрель применялся вместе с эзомепразолом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в фиксированной комбинации доз (20 мг + 81 мг соответственно) по сравнению с применением клопидогреля в виде монотерапии, отмечалось снижение экспозиции активного метаболита 40 %. Однако максимальные уровни ингибирования (индуцированной АДФ) агрегации тромбоцитов у этих лиц были одинаковыми в группе применения клопидогреля как монотерапии и в группе применения клопидогреля вместе с эзомепразолом и АСК. В ходе наблюдательных и клинических исследований получены противоречивые данные по клиническим проявлениям этого ФК/ФД взаимодействия с точки зрения значительных сердечно-сосудистых явлений. Одновременное применение эзомепразола и клопидогреля необходимо избегать.

Цилостазол. Омепразол, как и эзомепразол, является ингибитором CYP2C19. У здоровых добровольцев в ходе перекрестного исследования применение омепразола в дозе 40 мг приводило к росту C_{max} и AUC цилостазола соответственно на 18 % и 26 %, а одного из его активных метаболитов – на 29 % и 69 %.

Цизаприд. Сопутствующий пероральный прием 40 мг эзомепразола и цизаприда у здоровых добровольцев приводил к увеличению площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) на 32 %, а периода полувыведения ($t_{1/2}$) – на 31 %, но значимому повышению максимальной концентрации цизаприда в плазме крови. отмечено не было. Небольшое удлинение интервала QTc, что отмечалось при применении цизаприда отдельно, не увеличивалось при применении цизаприда в сочетании с эзомепразолом.

Тестируемые лекарственные средства без клинически значимого взаимодействия

Амоксициллин или хинидин. Было показано, что эзомепразол клинически значимо не влиял на фармакокинетику амоксициллина или хинидина.

Напроксен или рофекоксиб. В течение кратковременных исследований сопутствующего применения эзомепразола с напроксеном или рофекоксибом никакого фармакокинетического взаимодействия не было замечено.

Воздействие других лекарственных средств на фармакокинетику эзомепразола

Эзомепразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4. Сопутствующее пероральное применение эзомепразола и ингибитора CYP3A4 кларитромицина (500 мг дважды в сутки) приводило к удвоению экспозиции (AUC) эзомепразола. Сопутствующее применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к увеличению экспозиции эзомепразола более чем вдвое. Ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол увеличивал AUC эзомепразола на 280 %. Коррекция дозы эзомепразола не всегда необходима в таких ситуациях. Однако она может быть необходима для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и в случаях, когда показано длительное лечение.

Лекарственные средства, индуцирующие активность CYP2C19 и/или CYP3A4

Препараты, способные стимулировать CYP2C19 или CYP3A4 или оба эти фермента (такие как рифампицин и зверобой), могут снижать концентрацию эзомепразола в сыворотке крови вследствие усиления его метаболизма.

Особые указания

В случае каких-либо тревожных симптомов (таких как, например, значительное непредвиденное снижение массы тела, периодическая рвота, дисфагия, гематемезис или мелена) и при подозрении на язву желудка или при ее наличии следует исключить злокачественное заболевание, поскольку Эзонекса® может скрывать симптомы и задерживать установление диагноза.

Желудочно-кишечные инфекции

Терапия ингибиторами протонной помпы может несколько увеличивать риск желудочно-кишечных инфекций, таких как инфекции, обусловленные *Salmonella* и *Campylobacter* (см. раздел «Фармакодинамика»).

Всасывание витамина B₁₂

Эзомепразол, как и все препараты, блокирующие секрецию кислоты, может подавлять всасывание витамина B₁₂ (цианокобаламина) вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует иметь в виду относительно пациентов с пониженным запасом витамина в организме или факторами риска ухудшенного всасывания витамина B₁₂ при длительной терапии.

Комбинация с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется применять эзомепразол одновременно с атазанавиром (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Если применение комбинации атазанавира с ингибиторами протонной помпы считается обязательным, рекомендуется внимательно наблюдать за пациентом и повысить дозу атазанавира до 400 мг в сочетании с 100 мг ритонавира; дозу эзомепразола 20 мг превышать не следует.

Эзомепразол – ингибитор CYP2C19. В начале и в конце терапии эзомепразолом следует учитывать возможность взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются CYP2C19. Отмечено взаимодействие между клопидогрелем и омепразолом (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Клиническая значимость этого взаимодействия точно не установлена. В качестве меры безопасности не рекомендуется одновременно применять эзомепразол и клопидогрель.

Гипомагниемия

Случаи тяжелой гипомагниемии отмечались у пациентов, принимавших ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как эзомепразол, в течение не менее трех месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Гипомагниемия может иметь серьезные проявления, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но их развитие может быть постепенным и оставаться незамеченным. У большинства

пациентов с гипомagneмией состояние улучшалось после заместительной терапии магнием и прекращения применения ИПП.

Пациентам, для которых предполагается длительный курс лечения или принимающих ИПП с дигоксином или препаратами, способными вызывать гипомagneмию (например с диуретиками), целесообразным может быть измерение уровня магния перед началом терапии ИПП и периодически во время лечения.

Риск возникновения переломов

ИПП, особенно при применении в высоких дозах и в течение длительного периода (> 1 года), могут несколько повышать риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пациентов пожилого возраста или с другими факторами риска. Результаты обзорных исследований свидетельствуют, что ингибиторы протонной помпы могут повышать общий риск переломов на 10 – 40 %. В некоторой степени это повышение может быть обусловлено другими факторами риска. Пациентов, которым грозит риск остеопороза, следует лечить в соответствии с действующими клиническими руководствами; также им следует получать надлежащее количество витамина D и кальция.

Подострая кожная красная волчанка

Применение ИПП связывают с очень редкими случаями развития подострой каждой красной волчанки. Если возникает поражение, особенно на участках, испытывающих влияние солнечного света, и это сопровождается артралгией, пациенту следует немедленно обратиться к врачу, который рассмотрит необходимость прекращения применения препарата Эзонекса®. Возникновение подострой кожной красной волчанки у пациентов во время предварительной терапии ИПП повышает риск ее развития при применении других ИПП.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Повышенные уровни CgA могут препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей. Чтобы этого избежать, следует временно прекратить применение эзомепразола не менее чем за пять дней до измерения уровня CgA. Если уровни CgA и гастрин не нормализовались после начального измерения, то следует провести повторные измерения через 14 дней после отмены лечения ИПП.

Один флакон препарата содержит менее 1 ммоль натрия, то есть препарат практически свободный от натрия.

Применение в педиатрии

Применяют детям в возрасте от 1 года в качестве средства для антисекреторной терапии в случае, когда пероральный прием препарата невозможен.

Применение при беременности и период лактации

Данные по применению эзомепразола в период беременности ограничены. Несколько большее количество данных эпидемиологических исследований применения рацемической смеси омепразола в период беременности свидетельствует об отсутствии риска врожденных пороков и фетотоксического воздействия. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на эмбриофетальное развитие. Данные исследований рацемической смеси у животных не свидетельствуют о непосредственном или косвенном вредном влиянии на беременность, роды или послеродовое развитие, поэтому назначать препарат Эзонекса® беременным женщинам следует с осторожностью.

Данные по беременным женщинам (от 300 до 1000 случаев беременности) указывают на отсутствие мальформативных эффектов или токсического воздействия эзомепразола на состояние плода/здоровье новорожденного ребенка.

Результаты исследований на животных свидетельствуют об отсутствии прямого или косвенного вредного действия препарата на репродуктивную функцию за счет его токсического воздействия.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли эзомепразол в грудное молоко. Исследований с участием женщин, которые кормят грудью, не проводилось, поэтому препарат Эзонекса® не следует применять в период кормления грудью.

Фертильность

Результаты исследований рацемической смеси омепразола на животных указывают на отсутствие влияния омепразола на фертильность при пероральном применении препарата.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Эзомепразол оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Сообщается о таких нежелательных реакциях, как головокружение (нечасто) и нечеткость зрения (нечасто) (см. раздел «Побочные действия»). Если такие нарушения наблюдаются, пациентам не следует управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

Передозировка

Опыт умышленной передозировки в настоящее время очень ограничен. Симптомами, которые возникали в результате перорального приема дозы 280 мг, были проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и слабость. Разовый пероральный прием 80 мг эзомепразола и внутривенное введение 308 мг эзомепразола в течение 24 часов последствий не вызывали. Специфический антидот неизвестен. Эзомепразол значительным образом связывается с белками плазмы крови и поэтому плохо выводится с помощью диализа. Как и в случае любой передозировки, следует проводить симптоматическое лечение и принять общие поддерживающие меры.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и инфузий 40 мг во флаконах вместимостью 10 мл. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке (производство из упаковки *in bulk* фирмы-производителя Лабораториос Нормон С.А, Испания).

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C.

Флаконы могут храниться без вторичной упаковки под действием обычного комнатного освещения до 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Срок годности после приготовления раствора: была продемонстрирована химическая и физическая стабильность в условиях применения в течение 12 часов при 30°C. С точки зрения микробиологии, продукт следует использовать немедленно.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство АО «Фармак» в Узбекистане.

100170 Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Зиелитар 12а, 1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел.: +998 (55) 512-77-13