

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭЗОНЕКСА®

Торговое название препарата: Эзонекса®

Действующее вещество (МНН): эзомепразол (esomeprazole)

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые

Состав:

1 таблетка содержит:

активное вещество: эзомепразола магния дигидрата 43,5 мг, что эквивалентно эзомепразолу 40 мг;

вспомогательные вещества: метакрилатного сополимера дисперсия, тальк, триэтилцитрат, гипромеллоза, сахар сферический, магния стеарат, гидроксипропилцеллюлоза, глицерол моностеарат, полисорбат 80, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, макрогол 6000, кросповидон, натрия стеарилфумарат;

Opadry Pink 03B34285 (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

Описание: розовые, двояковыпуклые, эллиптической формы, покрытые оболочкой таблетки размером $(8,2 \pm 0,5)$ мм $\times$ $(17 \pm 0,6)$ мм.

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 снижает секрецию соляной кислоты в желудке благодаря специфически направленному механизму действия. Он является специфическим ингибитором протонной помпы в париетальной клетке. R- и S-изомеры омепразола имеют одинаковую фармакодинамическую активность.

Эзомепразол является слабым основанием, он концентрируется и переходит в активную форму в высококислотной среде секреторных канальцев париетальной клетки, где он ингибирует фермент H^+K^+ -АТФазу – протонную помпу, а также подавляет базальную и стимулированную секрецию кислоты.

Фармакодинамические эффекты

После перорального приема 20 мг и 40 мг эзомепразола действие наступает в течение часа. После повторного приема 20 мг эзомепразола 1 раз в сутки в течение 5 дней средний пик выброса кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90 % при определении этого показателя через 6–7 часов после приема дозы на 5-й день.

Через 5 дней приема эзомепразола в дозе 20 мг и 40 мг перорально уровень pH желудка был больше 4 в среднем в течение 13 и 17 часов соответственно и более 24 часов – у пациентов с симптоматическим рефлюкс-эзофагитом. Часть пациентов, у которых уровень pH желудка был больше 4 в течение 8, 12 и 16 часов, после приема 20 мг эзомепразола составила 76%, 54% и 24% соответственно. Соответствующие пропорции для 40 мг эзомепразола составляли 97%, 92% и 56%.

При использовании AUC в качестве косвенного показателя плазменной концентрации была продемонстрирована зависимость подавления секреции кислоты от экспозиции препарата.

Лечение рефлюкс-эзофагита эзомепразолом 40 мг было успешным приблизительно у 70 % больных после 4 недель лечения и у 93 % – после 8 недель лечения.

Применение эзомепразола 20 мг два раза в сутки в течение одной недели вместе с соответствующими антибиотиками приводило к успешной эрадикации *Helicobacter pylori* приблизительно у 90 % больных.

После такого лечения в течение одной недели не было необходимости в дальнейшей монотерапии антисекреторными препаратами для успешного заживления язвы и устранения симптомов неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки.

В период применения антисекреторных препаратов концентрация гастрина в плазме крови увеличивается в ответ на снижение секреции кислоты.

Увеличение количества ECL-клеток, возможно, связано с повышением уровня гастрина в плазме крови, что наблюдалось у некоторых пациентов при длительном применении эзомепразола.

Были получены сообщения о нескольких случаях повышения частоты возникновения гранулярных кист в желудке при длительном применении антисекреторных препаратов. Эти явления являются физиологическим следствием длительного подавления секреции кислоты и имеют доброкачественный и обратимый характер.

Снижение секреции желудочного сока вследствие применения любого ингибитора протонной помпы увеличивает в желудке количество бактерий, присутствующих в гастроинтестинальном тракте в норме. Лечение ингибиторами протонной помпы может приводить к повышению риска гастроинтестинальной инфекции, вызванной, например, *Salmonella* или *Campilobacter*.

Эзомепразол был более эффективным по сравнению с ранитидином при лечении язв желудка у пациентов, лечившихся нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Эзомепразол был эффективным для профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, лечившихся НПВП (у пациентов старше 60 лет и/или с язвой в анамнезе), в том числе ЦОГ-2 селективными НПВП.

Фармакокинетика

Эзомепразол является кислотолабильным и применяется перорально в форме гранул в кишечнорастворимой оболочке. Конверсия в R-изомер *in vivo* незначительная. Абсорбция эзомепразола происходит быстро, пиковая концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 1-2 часа после приема дозы. Абсолютная биодоступность составляет 64% после разовой дозы 40 мг и возрастает до 89% после повторного приема 1 раз в сутки. Для дозировки 20 мг эзомепразола соответствующие значения составляют 50% и 68%. Объем распределения у здоровых добровольцев в состоянии равновесия составляет 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол на 97% связывается с протеинами плазмы.

Прием пищи замедляет и снижает абсорбцию эзомепразола, однако это не влияет на действие эзомепразола на кислотность в полости желудка.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол полностью метаболизируется с помощью цитохромной системы P450 (CYP). Основная часть метаболизма эзомепразола зависит от полиморфного CYP2C19, отвечающего за возникновение гидрокси- и дезметилметаболитов эзомепразола. Остальная – от второй специфической изоформы, CYP3A4, которая отвечает за образование эзомепразолсульфона – главного метаболита в плазме крови.

Параметры, приведенные ниже, главным образом отражают фармакокинетику у лиц с функциональным ферментом CYP2C19 (быстрых метаболизаторов).

Общий клиренс плазмы крови составляет около 17 л/ч после разовой дозы и около 9 л/ч после повторного приема. Период полувыведения из плазмы составляет около 1,3 часа после повторного приема дозы 1 раз в сутки. Фармакокинетика эзомепразола изучалась при применении в дозах до 40 мг дважды в сутки. Площадь, ограниченная кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, увеличивается при повторном приеме

эзомепразола. Это увеличение является дозозависимым и приводит к большим чем дозопропорциональным увеличениям AUC после повторного применения. Эта зависимость от времени и дозы объясняется снижением метаболизма первого прохождения и системным клиренсом, связанным с угнетением фермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфметаболитом. Эзомепразол полностью выводится из плазмы между приемом доз без тенденции к кумуляции при применении препарата 1 раз в сутки.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочного сока. Около 80% пероральной дозы эзомепразола выводится в форме метаболитов с мочой, остальное – с калом. Менее 1% исходного лекарственного вещества оказывается в моче.

Особые группы пациентов

Пациенты с низкой метаболической активностью

Примерно $2,9 \pm 1,5$ % популяции пациентов имеют недостаточность фермента CYP2C19 (их называют медленными метаболиторами). У этих лиц метаболизм эзомепразола большей частью осуществляется CYP3A4. После повторного приема 1 раз в сутки 40 мг эзомепразола среднее значение площади, ограниченной кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, у медленных метаболиторов примерно на 100% выше, чем у лиц с нормальным функционированием фермента CYP2C19 (быстрых метаболиторов). Средняя пиковая концентрация в плазме крови увеличивается примерно на 60%. Эти результаты не имеют никакого влияния на дозировку эзомепразола.

Метаболизм эзомепразола существенно не изменяется у пациентов пожилого возраста (71–80 лет).

После разовой дозы эзомепразола 40 мг среднее значение площади, ограниченной кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, у женщин на 30% выше по сравнению с мужчинами. Никакой разницы, связанной с полом, не наблюдалось при повторном приеме препарата 1 раз в сутки. Эти результаты не влияют на дозировку эзомепразола.

Пациенты с нарушением функции печени/почек

Метаболизм эзомепразола у пациентов со слабой и умеренной дисфункцией печени может быть нарушен. Скорость метаболизма снижается у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, что приводит к увеличению площади, ограниченной кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, в 2 раза. Таким образом, максимальная доза для пациентов с серьезными нарушениями функции печени составляет 20 мг. Эзомепразол и его метаболиты не имеют тенденции к кумуляции в случае приема препарата 1 раз в сутки. Исследований при участии больных с нарушенной функцией почек не проводилось. Поскольку почки отвечают за выведение метаболитов эзомепразола, а не главного исходного соединения, изменений в метаболизме у больных с нарушением функции почек не ожидается.

Пациенты пожилого возраста

Метаболизм эзомепразола незначительно меняется у пациентов пожилого возраста (71–80 лет).

Применение в педиатрии

Дети 12–18 лет: после многократного применения 20 мг и 40 мг эзомепразола общее влияние и время достижения максимальной концентрации препарата в плазме были такими же, как и у взрослых.

Показания к применению

Взрослые

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Длительное лечение у пациентов, перенесших кровотечение язвы желудка или двенадцатиперстной кишки после в/в применения препаратов с целью профилактики повторного кровотечения

Лечение синдрома Золлингера–Эллисона
Дети и подростки в возрасте старше 12 лет
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)
- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Способ применения и дозы

Взрослые

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

– *Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита:* 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель.

Дополнительные 4 недели терапии рекомендуются пациентам, у которых эзофагит не был вылечен или сохраняются его симптомы.

Длительное лечение после внутривенного применения препарата для профилактики рецидива кровотечения из пептических язв: по 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель после внутривенного применения препарата для профилактики рецидива кровотечения из пептических язв.

Лечение синдрома Золлингера–Эллисона: 40 мг 2 раза в сутки. Дозировку следует подбирать индивидуально, продолжительность лечения определяется клиническими показаниями. Согласно полученным клиническим данным, у большинства пациентов контроль состояния достигается при приеме доз от 80 и 160 мг эзомепразола в сутки. Если доза превышает 80 мг/сутки, ее нужно разделить на два приема.

Пациенты особых групп

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется. Из-за отсутствия опыта применения препарата Эзонекса® пациентам с тяжелой почечной недостаточностью таким больным препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

Не требуют коррекции дозы пациенты со слабым и умеренным нарушением функции печени. Для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени максимальная доза препарата Эзонекса® не должна превышать 20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Педиатрическая популяция

Дети младше 12 лет

Препарат не следует применять детям младше 12 лет, поскольку данные по такому применению отсутствуют.

Дети и подростки старше 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

– *Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита:* 40 мг один раз в сутки в течение 4 недель, пациентам с невылеченным эзофагитом или стойкими симптомами рекомендуется дополнительно применять препарат в течение 4 недель;

Способ применения

Таблетки Эзонекса® следует глотать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетки нельзя разжевывать или измельчать.

Пациентам, которые имеют трудности с глотанием, можно рекомендовать растворить таблетку в 100 мл негазированной воды, размешать до распада таблетки, после чего суспензию микрогранул следует выпить сразу или в течение 30 минут. После наполнить стакан водой наполовину, размешать остатки и выпить. Нельзя использовать никакие другие жидкости, поскольку они могут повредить кишечнорастворимую оболочку. Микрогранулы не следует разжевывать или измельчать.

Пациентам, которые имеют трудности с глотанием, можно ввести таблетку через назогастральный зонд, предварительно растворив ее в половине стакана негазированной воды. Очень важно, чтобы шприц и зонд для этой процедуры были соответствующими.

Введение препарата через назогастральный зонд:

1. Положить таблетку в соответствующий шприц и заполнить его примерно 25 мл воды и 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может понадобиться 50 мл воды для предотвращения затруднения прохождения таблетки через зонд.
2. Встряхивать шприц в течение 2 минут, чтобы таблетка распалась.
3. Держать шприц вертикально, наконечником вверх, проверить проходимость наконечника.
4. Приложить шприц к зонду, удерживая его вертикально.
5. Встряхнуть шприц и перевернуть его наконечником вниз. Быстро ввести 5–10 мл жидкости. Перевернуть шприц после введения и снова встряхнуть (шприц следует держать вертикально, чтобы не забить наконечник).
6. Перевернуть шприц опять и ввести еще 5–10 мл жидкости в зонд. Повторять процедуру, пока шприц не станет пустым.
7. Для смывания любых остатков препарата следует заполнить шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха, встряхнуть шприц, перевернуть его и быстро ввести жидкость. Для некоторых зондов может понадобиться 50 мл воды.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Головная боль, боль в животе, диарея и тошнота относятся к числу тех нежелательных реакций, о которых чаще всего сообщалось в ходе клинических исследований (а также в период пострегистрационного применения). Кроме того, профиль безопасности аналогичен для различных лекарственных форм, показаний к применению, возрастных групп и групп пациентов. Нежелательных реакций, связанных с дозой, не выявлено.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

В программе клинических исследований эзомеразола, а также в период пострегистрационного применения были выявлены или заподозрены следующие нежелательные лекарственные реакции. Ни одна из них не была определена как связанная с дозой. Частота реакций приведена в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Класс систем органов	Частота	Нежелательное явление
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Лейкопения, тромбоцитопения
	Очень редко	Агранулоцитоз, панцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности, например, лихорадка, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/анафилактический шок
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Периферический отек
	Редко	Гипонатриемия
	Неизвестно	Гипомагниемия, тяжелая гипомагниемия может коррелировать с гипокальциемией. Гипомагниемия может также быть связана с гипокалиемией.

Психические нарушения	Нечасто	Бессонница
	Редко	Возбуждение, спутанность сознания, депрессия
	Очень редко	Агрессивное поведение, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезия, сонливость
	Редко	Нарушение вкусовых ощущений
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Бронхоспазм
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, полипы фундальных желез желудка (доброкачественные)
	Нечасто	Сухость во рту
	Редко	Стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта
	Неизвестно	Микроскопический колит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Повышение уровня ферментов печени
	Редко	Гепатит с желтухой или без
	Очень редко	Печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия у пациентов с заболеванием печени в анамнезе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Дерматит, зуд, сыпь, крапивница
	Редко	Алопеция, фотосенсибилизация
	Очень редко	Мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
	Неизвестно	Подострая кожная красная волчанка
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Риск развития переломов шейки бедра, костей запястья или позвонков
	Редко	Артралгия, миалгия
	Очень редко	Мышечная слабость
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Интерстициальный нефрит; у некоторых пациентов сообщалось о сопутствующей почечной недостаточности
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Гинекомастия

Общие нарушения и реакции в месте введения	Редко	Недомогание, повышенное потоотделение
--	-------	---------------------------------------

Противопоказания

- Известная повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим компонентам препарата.
- Препарат, как и другие ингибиторы протонного насоса, не следует применять вместе с нелфинавиром (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).
- Детский и подростковый возраст до 12 лет.

Лекарственные взаимодействия

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных средств

Ингибиторы протеазы

Отмечалось взаимодействие омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы, клиническая значимость и механизм которого не всегда известны. Повышенные уровни рН желудочного сока в период лечения препаратом могут изменять всасывание ингибиторов протеазы. Другой возможный механизм взаимодействия заключается в угнетении активности CYP2C19.

При сопутствующем применении с омепразолом концентрации атазанавира и нелфинавира в сыворотке крови снижались, поэтому их одновременное применение не рекомендуется. При одновременном применении омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев экспозиция атазанавира существенно снижалась (значение AUC, C_{max} и C_{min} уменьшались примерно на 75%). Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияния омепразола на экспозицию атазанавира. При одновременном применении омепразола (20 мг в сутки) с атазанавиром 400 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев отмечалось снижение экспозиции атазанавира примерно на 30 % по сравнению с экспозицией при ежедневном применении 300 мг атазанавира/100 мг ритонавира без омепразола в дозе 20 мг в сутки. Сопутствующее применение омепразола (40 мг в сутки) приводило к уменьшению средних значений AUC, C_{max} и C_{min} нелфинавира на 36–39%, а средние значения AUC, C_{max} и C_{min} фармакологически активного метаболита М8 снижались на 75–92%. Из-за сходства фармакодинамических эффектов и фармакокинетических свойств омепразола и эзомепразола не следует применять эзомепразол одновременно с атазанавиром (см. раздел «Особые указания»); сопутствующее применение эзомепразола с нелфинавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

В случаях сопутствующей терапии омепразолом (40 мг в сутки) сообщалось, что при применении саквинавира (в сочетании с ритонавиром) его уровни в сыворотке крови росли (80–100%). Лечение омепразолом в дозе 20 мг в сутки не влияло на экспозицию дарунавира (в сочетании с ритонавиром) и ампренавира (в сочетании с ритонавиром). Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг в сутки не влияло на экспозицию ампренавира (в комбинации с ритонавиром и без него). Лечение эзомепразолом в дозе 40 мг в сутки не влияло на экспозицию лопинавира (в сочетании с ритонавиром).

Метотрексат

У некоторых пациентов отмечалось повышение уровней метотрексата при сопутствующем применении ингибиторов протонной помпы.

При назначении метотрексата в высоких дозах следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Такролимус

При одновременном применении эзомепразола сообщалось об увеличении уровня такролимуса в сыворотке крови. Следует проводить тщательный мониторинг концентрации

такролимуса в сыворотке крови и функции почек (клиренс креатинина); при необходимости – откорректировать дозу такролимуса.

Лекарственные средства, всасывание которых зависит от pH

Угнетение желудочной кислотности при лечении препаратами группы ингибиторов протонной помпы, в том числе эзомепразолом, может влиять на абсорбцию лекарственных средств, всасывание которых зависит от pH желудка. Как и в случае с другими лекарственными средствами, уменьшающими внутрижелудочную кислотность, при лечении эзомепразолом абсорбция таких препаратов, как кетоконазол, итраконазол, а также эрлотиниб, может уменьшаться, тогда как всасывание таких препаратов, как дигоксин, может повышаться. Одновременное применение омепразола (20 мг в сутки) и дигоксина у здоровых добровольцев повышало биодоступность дигоксина на 10% (у двух из десяти исследуемых лиц – до 30%). Редко регистрировались случаи токсичности, вызванной применением дигоксина. Однако следует соблюдать осторожность при назначении высоких доз эзомепразола пациентам пожилого возраста. Необходимо усилить лекарственный мониторинг дигоксина.

Лекарственные средства, которые метаболизируются при участии CYP2C9

Эзомепразол является ингибитором CYP2C19, основного фермента, который метаболизирует эзомепразол. Соответственно, при комбинации эзомепразола с препаратами, которые метаболизируются при участии CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и т.п., концентрации этих препаратов в плазме крови может расти, что может привести к необходимости уменьшения их дозы. На это, в частности, следует обратить внимание, когда эзомепразол назначают для применения в режиме «по необходимости».

Диазепам

Одновременное применение диазепама и эзомепразола в дозе 30 мг приводило к снижению клиренса диазепама, субстрата CYP2C19, на 45 %.

Фенитоин

При сопутствующем применении фенитоина и эзомепразола в дозе 40 мг у больных эпилепсией отмечался рост минимальной концентрации фенитоина в плазме крови на 13 %. Рекомендуется контролировать уровень фенитоина в плазме крови в начале терапии эзомепразолом и при ее прекращении.

Вориконазол

Сопутствующее применение омепразола (40 мг один раз в сутки) увеличивало C_{max} и AUC_t вориконазола (субстрата CYP2C19) на 15% и 41% соответственно.

Цилостазол

Омепразол, а также эзомепразол действуют как ингибиторы CYP2C19. В ходе перекрестного исследования применения омепразола в дозе 40 мг и цилостазола здоровым добровольцам было выявлено повышение C_{max} и AUC цилостазола на 18% и 26% соответственно, а одного из его активных метаболитов – на 29% и 69% соответственно.

Цизаприд

У здоровых добровольцев при одновременном применении с эзомепразолом (40 мг) площадь под кривые зависимости концентрации цизаприда в плазме крови от времени (AUC) возрастала на 32%, а период его полувыведения ($t_{1/2}$) вырос на 31%, однако значительного роста максимального уровня цизаприда в плазме крови не наблюдалось. Незначительного удлинения интервала QTc, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при сопутствующем применении цизаприда с эзомепразолом не отмечалось (см. также раздел «Особые указания»).

Варфарин

В клиническом исследовании было показано, что при сопутствующем применении эзомепразола в дозе 40 мг у пациентов на фоне терапии варфарином время коагуляции оставалось в приемлемых пределах. Однако в пострегистрационный период сообщалось о нескольких отдельных случаях клинически значимого повышения индекса

международного нормализованного соотношения (INR) во время совместного применения этих лекарственных средств. Рекомендуется мониторинг в начале и по окончании комбинированной терапии эзомепразолом и варфарином или другими производными кумарина.

Клопидогрель

Результаты фармакокинетического (ФК)/фармакодинамического (ФД) взаимодействия между клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг/поддерживающая доза 75 мг в сутки) и эзомепразолом (перорально 40 мг в сутки), полученные в ходе исследований с участием здоровых добровольцев, показали снижение экспозиции активного метаболита клопидогреля в среднем на 40% и снижение максимального показателя ингибирования (индуцированной АДФ) агрегации тромбоцитов в среднем на 14%.

Во время проведения исследования с участием здоровых добровольцев относительно одновременного применения клопидогреля 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 клопидогреля почти на 40%.

Однако максимальные уровни ингибирования (индуцированной АДФ) агрегации тромбоцитов были одинаковыми в группе применения клопидогреля в качестве монотерапии и в группе применения клопидогреля вместе с эзомепразолом и АСК.

В наблюдательных и клинических исследованиях получены противоречивые данные о клинических аспектах ФК/ФД взаимодействия эзомепразола относительно основных сердечно-сосудистых явлений. В качестве меры предосторожности необходимо избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогреля.

Исследованные лекарственные средства без клинически значимого взаимодействия

Амоксициллин и хинидин

Эзомепразол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику амоксициллина или хинидина.

Напроксен или рофекоксиб

В течение кратковременных исследований сопутствующего применения эзомепразола с напроксом или рофекоксибом никакого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику эзомепразола

Лекарственные средства, которые подавляют активность CYP2C19 и / или CYP3A4

Эзомепразол метаболизируется с помощью ферментов CYP2C19 и CYP3A4. Сопутствующее применение эзомепразола и ингибитора CYP3A4 кларитромицина (500 мг дважды в сутки) приводит к удвоению экспозиции (AUC) эзомепразола. Сопутствующее применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 может привести к более чем двукратному росту экспозиции эзомепразола. Ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол приводил к повышению AUC_τ эзомепразола на 280%. Коррекция дозы эзомепразола, как правило, не требуется, за исключением терапии пациентов с тяжелым нарушением функции печени и в случае, если показано длительное лечение.

Лекарственные средства, которые индуцируют активность CYP2C19 и/или CYP3A4

Препараты, которые индуцируют активность CYP2C19 или CYP3A4, или обоих ферментов (такие как рифампицин и зверобой), могут приводить к снижению уровней эзомепразола в сыворотке крови путем ускорения скорости его метаболизма.

Педиатрическая популяция

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Особые указания

При наличии тревожных симптомов (например, значительная беспричинная потеря массы тела, периодическая рвота, дисфагия, гематемезис или мелена) и в случаях, когда язва желудка подозревается или имеется, необходимо исключить наличие злокачественного

новообразования, поскольку применение препарата Эзонекса® может сглаживать симптомы и отсрочить постановку правильного диагноза.

Длительное применение

Пациентам, принимающим препарат в течение длительного времени (особенно лицам, принимающим его больше года), следует находиться под регулярным наблюдением врача. Пациентам, принимающим препарат в режиме «по необходимости», следует сообщить врачу в случае изменения характера симптомов.

При назначении эзомепразола для эрадикации *Helicobacter pylori* необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия всех компонентов тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому необходимо учитывать его противопоказания и взаимодействие (при одновременном применении тройной терапии с эзомепразолом и лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP3A4, такими, например, как цизаприд).

Желудочно-кишечные инфекции

Применение ингибиторов протонной помпы может несколько повысить риск желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella* и *Campylobacter* (см. раздел «Фармакодинамика»).

Всасывание витамина B₁₂

Эзомепразол, как и все препараты, блокирующие выработку соляной кислоты, может уменьшить всасывание витамина B₁₂ (цианокобаламина) в связи с гипо- или ахлоргидрией. Это следует учитывать у пациентов с пониженным уровнем витамина B₁₂ и у которых существует риск снижения абсорбции витамина B₁₂ при длительном применении.

Гипомагниемия

Были сообщения о случаях развития тяжелой гипомагниемии у пациентов, которым проводили терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), такими как эзомепразол, в течение как минимум 3 месяцев, а в большинстве случаев – в течение 1 года. Серьезные проявления гипомагниемии, такие как тетания, делирий, судороги, головокружение, желудочковая аритмия и повышенная утомляемость, могут начинаться внезапно или протекать незаметно. У большинства пациентов с гипомагниемией ее удалось нивелировать проведением заместительной терапии магнием и прекращением приема ИПП.

У пациентов, которым показано длительное лечение или получающим с ИПП сопутствующую терапию дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например, диуретики), врачам необходимо контролировать уровень магния до начала терапии ИПП и периодически во время лечения.

Риск возникновения переломов

Использование ингибиторов протонной помпы, особенно в больших дозах и в течение длительного времени (>1 года), могут незначительно увеличить риск переломов бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей или при наличии других идентифицированных факторов риска. Наблюдательные исследования свидетельствуют, что ингибиторы протонной помпы могут увеличить общий риск переломов на 10–40 %. Часто это увеличение может быть связано с другими факторами риска. Пациенты с риском остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, а также принимать необходимое количество витамина D и кальция.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Применение ингибиторов протонной помпы связано с очень редкими случаями ПККВ. При наличии высыпаний на коже, особенно на открытых для воздействия солнечных лучей участках, и боли в суставах пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью. Врач должен рассмотреть вопрос отмены препарата Эзонекса®. Возникновение ПККВ во время лечения ингибиторами протонной помпы в прошлом существенно повышает риск возникновения ПККВ при дальнейшем лечении другими ингибиторами протонной помпы.

Комбинация с другими лекарственными средствами.

Не рекомендуется сопутствующее применение эзомепразола и атазанавира (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Если комбинации атазанавира с ингибиторами протонной помпы избежать невозможно, рекомендуется тщательно следить за пациентами в условиях стационара, а также повысить дозу атазанавира до 400 мг с 100 мг ритонавира; дозу эзомепразола 20 мг превышать не следует.

Эзомепразол является ингибитором CYP2C19. Перед началом или непосредственно после окончания приема эзомепразола необходимо учитывать потенциальное взаимодействие с лекарственными средствами, которые метаболизируются под действием CYP2C19. Наблюдается взаимодействие между клопидогрелем и эзомепразолом (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Клиническая значимость этого взаимодействия достоверно не определена. В качестве меры предостережения следует избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогреля, за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо.

При назначении эзомепразола для терапии в режиме «по необходимости» следует учитывать колебания концентрации эзомепразола в результате взаимодействия с другими фармацевтическими препаратами (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Серьезные кожные нежелательные реакции (SCARs)

На фоне приема эзомепразола очень редко отмечались серьезные кожные нежелательные реакции (SCARs), такие как полиморфная эритема (ПЭ), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS-синдром)), которые могут являться опасными для жизни состояниями.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах развития серьезных кожных нежелательных реакций (ПЭ, ССД, ТЭН, DRESS-синдрома) и о необходимости немедленного обращения к своему лечащему врачу при обнаружении любого из характерных признаков или симптомов.

При появлении признаков и симптомов развития серьезных кожных нежелательных реакций прием эзомепразола следует немедленно прекратить, а при необходимости, пациенту следует оказать дополнительную медицинскую помощь или провести тщательный контроль его состояния.

Не следует повторно назначать эзомепразол пациентам, у которых развились такие нежелательные реакции как ПЭ, ССД, ТЭН или DRESS-синдром.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Увеличение уровня хромогранина А (CgA) может влиять на результаты исследований по выявлению нейроэндокринных опухолей. Для предупреждения такого влияния лечение эзомепразолом следует прекратить по крайней мере за 5 дней до проведения исследований CgA (см. раздел «Фармакодинамика»). Если после первого определения уровень CgA и гастрин не вернулся в референтный диапазон, анализ необходимо повторить через 14 дней после завершения лечения ИПП.

Сахароза

Это лекарственное средство содержит сахарозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозо-галактозы или сахараризомальтазной недостаточностью не должны принимать этот препарат.

Ограничения к применению пациентов детского возраста

Препарат Эзонекс[®], таблетки кишечнорастворимые, 40 мг, не следует применять детям младше 12 лет, поскольку данные по такому применению отсутствуют.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

В настоящее время нет достаточного количества данных о применении препарата во время беременности. Несколько большее количество данных о применении рацемической смеси омепразола в период беременности свидетельствует об отсутствии влияния на возникновение врожденных пороков и фетотоксического воздействия. В исследованиях

эзомепразола у животных не было выявлено прямого или косвенного вредного воздействия на эмбриональное/фетальное развитие. В исследованиях рацемической смеси на животных не было выявлено прямого или косвенного влияния на течение беременности, роды и постнатальное развитие. Следует с осторожностью назначать препарат беременным женщинам.

Умеренное количество данных о беременных женщинах (от 300 до 1000 случаев беременности) указывает 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 воздействия препарата на репродуктивную функцию вследствие его токсического воздействия.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли эзомепразол в грудное молоко человека. Информации о последствиях воздействия эзомепразола на новорожденных/грудных детей недостаточно. Эзомепразол не следует применять во время кормления грудью.

Фертильность

Результаты исследований рацемической смеси эзомепразола на животных указывают на отсутствие влияния эзомепразола на фертильность в случае перорального введения 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 побочных реакциях, как головокружение (не часто) и нечеткость зрения (редко) (см. раздел «Побочные действия»). Если такие расстройства наблюдаются, пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

Передозировка

На сегодняшний день данные о преднамеренной передозировке ограничены.

Симптомы: желудочно-кишечные нарушения и слабость при применении дозы 280 мг. Применение однократных доз эзомепразола 80 мг не сопровождалось развитием каких-либо явлений.

Лечение: специфические антидоты неизвестны. Эзомепразол связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. В случае передозировки лечение должно быть симптоматическим и должны быть использованы общие поддерживающие меры.

Форма выпуска

По 7 таблеток в блистерах. По 2 блистера в пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению (производство из упаковки *in bulk* фирмы-производителя Балканфарма Дупница АО, Болгария).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

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. Зиелилар 12а, 1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел.: +998 (55) 512-77-13