

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата  
ЭЗОМЕПРАЗОЛ**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Эзомепразол

**Международное непатентованное наименование:** эзомепразол

**Лекарственная форма:** таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой

**Состав**

1 таблетка, покрытая оболочкой, 20 мг содержит:

*Состав ядра таблетки:*

*Действующее вещество:* эзомепразола магния дигидрат – 21,7 мг (в пересчете на эзомепразол – 20 мг).

*Вспомогательные вещества:* гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) низкозамещенная, крахмал кукурузный прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный, маннитол, натрия стеарил фумарат, целлюлоза микрокристаллическая, тип 200, карбоксиметилкрахмал натрия.

*Состав оболочки таблетки:* гипромеллоза, макрогол-6000, акрилиз II желтый 493Z220000 (метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1), тальк, титана диоксид, полоксамер 407, кальция силикат, натрия бикарбонат, краситель железа оксид желтый, натрия лаурилсульфат).

1 таблетка, покрытая оболочкой, 40 мг содержит:

*Состав ядра таблетки:*

*Действующее вещество:* эзомепразола магния дигидрат – 43,4 мг (в пересчете на эзомепразол – 40,0 мг).

*Вспомогательные вещества:* гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) низкозамещенная, крахмал кукурузный прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный, маннитол, натрия стеарил фумарат, целлюлоза микрокристаллическая, тип 200, карбоксиметилкрахмал натрия.

*Состав оболочки таблетки:* гипромеллоза, макрогол-6000, акрилиз II желтый 493Z220000 (метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1), тальк, титана диоксид, полоксамер 407, кальция силикат, натрия бикарбонат, краситель железа оксид желтый, натрия лаурилсульфат).

**Описание**

*Дозировка 20 мг:* таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от желтого до серовато-желтого цвета, с риской на одной стороне.

*Дозировка 40 мг:* таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от желтого до серовато-желтого цвета, с риской на одной стороне и гравировкой символа «f» на другой.

**Фармакотерапевтическая группа:** желез желудка секрецию понижающее средство – протонного насоса ингибитор

**Код АТХ:** A02BC05

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005744-230819

СОГЛАСОВАНО

114101

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. S- и R-изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

#### *Механизм действия*

Эзомепразол является слабым основанием, которое переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где он ингибирует протонную помпу – фермент  $H^+/K^+$ -АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

#### *Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке.*

После приема эзомепразола внутрь в дозе 20 мг или 40 мг терапевтический эффект развивается в течение 1 часа. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней в дозе 20 мг один раз в сутки средняя максимальная кислотная продукция после стимуляции пентагастрином снижается на 90 % (при измерении через 6-7 часов после приема препарата на 5-й день терапии).

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного перорального приема эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг значение внутрижелудочного рН выше 4 поддерживалось в течение, в среднем, 13 и 17 часов из 24 часов. На фоне приема эзомепразола в дозе 20 мг в сутки значение внутрижелудочного рН выше 4 поддерживалось не менее 8, 12 и 16 часов у 76 %, 54 % и 24 % пациентов, соответственно. Для 40 мг эзомепразола это соотношение составляет 97 %, 92 % и 56 %, соответственно.

Выявлена корреляция между концентрацией препарата в плазме и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC – площадь под кривой «концентрация-время»).

#### *Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты.*

При приеме эзомепразола в дозе 40 мг заживление рефлюкс-эзофагита наступает приблизительно у 78 % пациентов через 4 недели терапии и у 93 % – через 8 недель терапии.

Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение одной недели приводит к успешной эрадикации *Helicobacter pylori* приблизительно у 90 % пациентов.

Пациентам с неосложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки после недельного курса эрадикационной терапии не требуется последующая монотерапия препаратами, понижающими секрецию желез желудка, для заживления язвы и устранения симптомов.

Эффективность эзомепразола при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании у пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.

#### *Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции соляной кислоты*

Во время лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие

ЛП - 005744-230819

СОГЛАСОВАНО.

114101

снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния терапию ингибиторами протонной помпы необходимо приостановить за 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

У детей и взрослых пациентов, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с повышением концентрации гастрина в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

Применение лекарственных препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке, в том числе ингибиторов протонной помпы, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в желудочно-кишечном тракте. Применение ингибиторов протонной помпы может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванного бактериями рода *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.*, и у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

В ходе двух проведенных сравнительных исследований с ранитидином в качестве активного препарата сравнения эзомепразол показал более высокую эффективность в отношении заживления язв желудка у пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

В ходе двух исследований эзомепразол показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, получавших НПВП (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

### **Фармакокинетика**

#### **Абсорбция и распределение**

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального применения используют таблетки, содержащие гранулы препарата, оболочка которых устойчива к действию желудочного сока. В условиях *in vivo* лишь незначительная часть эзомепразола превращается в R-изомер. Препарат быстро абсорбируется: максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 часа после приема. Абсолютная биодоступность эзомепразола после однократного приема дозы 40 мг составляет 64 % и возрастает до 89 % на фоне ежедневного приема один раз в сутки. Для дозы 20 мг эзомепразола эти показатели составляют 50 % и 68 %, соответственно. Объем распределения при равновесной концентрации у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы на 97 %.

Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола в желудке, однако это не оказывает существенного влияния на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

ЛП - 005744-230819

СОГЛАСОВАНО

114101

### *Метаболизм и экскреция*

Эзомепразол подвергается метаболизму с участием системы цитохрома P450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксильированные и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме.

Параметры, приведенные ниже, в основном отражают характер фармакокинетики у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19.

Общий клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного приема препарата и 9 л/ч – после многократного приема. Период полувыведения составляет 1,3 часа при систематическом приеме один раз в сутки. AUC возрастает при повторном приеме эзомепразола. Дозозависимое увеличение AUC при повторном приеме эзомепразола носит нелинейный характер, что является следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, а также снижением системного клиренса, вероятно, вызванного ингибированием изофермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфопроизводным. При ежедневном приеме один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между приемами и не кумулирует.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочной кислоты. При пероральном применении до 80 % дозы выводится в виде метаболитов с мочой, остальное количество выводится через кишечник. В моче обнаруживается менее 1 % неизмененного эзомепразола.

### *Особенности фармакокинетики в некоторых группах пациентов*

Приблизительно у  $2,9 \pm 1,5$  % населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется в результате действия CYP3A4. При систематическом приеме 40 мг эзомепразола однократно в сутки среднее значение AUC на 100 % превышает значение этого параметра у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Средние значения максимальных концентраций в плазме у пациентов со сниженной активностью изофермента повышены приблизительно на 60 %. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола не претерпевает значительных изменений.

После однократного приема 40 мг эзомепразола среднее значение AUC у женщин на 30 % превышает таковое у мужчин. При ежедневном приеме препарата один раз в сутки различий в фармакокинетики у мужчин и женщин не отмечается. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью скорость метаболизма снижена, что приводит к увеличению значения AUC для эзомепразола в 2 раза.

Изучение фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Поскольку через почки осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005744-230819

СОГЛАСОВАНО

114101

У детей в возрасте 12-18 лет после повторного приема 20 мг и 40 мг эзомепразола значение AUC и время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) в плазме крови было сходно со значениями AUC и  $T_{max}$  у взрослых.

### **Показания**

#### ***Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:***

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

#### ***Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки***

##### ***В составе комбинированной терапии:***

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*;
- профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

***Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива).***

##### ***Пациенты, длительно принимающие НПВП:***

- заживление язвы желудка, связанной с приёмом НПВП;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приёмом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска.

***Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе идиопатическая гиперсекреция.***

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата.

Наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность.

Детский возраст до 12 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов) и детский возраст старше 12 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Эзомепразол не должен приниматься совместно с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

Тяжелая почечная недостаточность (опыт применения ограничен), беременность.

### **Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

В настоящее время нет достаточного количества данных о применении эзомепразола во время беременности. Результаты эпидемиологических исследований омепразола, представляющего собой рацемическую смесь, показали отсутствие фетотоксического действия или нарушения развития плода.

При введении эзомепразола животным не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода. Введение рацемической смеси препарата также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на животных в период беременности, родов, а также в период постнатального развития.

ЛП - 005744-230819

СОГЛАСОВАНО

1914101

Назначать препарат беременным следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не рекомендуется назначать эзомепразол во время кормления грудью.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая минимальным количеством воды. Таблетки нельзя разжевывать или дробить.

ЛП - 005744-230819

### **Взрослые и дети с 12 лет**

*Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*

СОГЛАСОВАНО

Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита: по 40 мг один раз в сутки в течение 4-х недель.

Рекомендуется дополнительный 4-х недельный курс лечения в случаях, когда после первого курса заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы.

Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива: по 20 мг один раз в сутки.

Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: 20 мг один раз в сутки – пациентам без эзофагита. Если после 4-х недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приёма препарата «при необходимости», т.е. принимать эзомепразол по 20 мг один раз в сутки при возобновлении симптомов. Для пациентов, принимающих НПВП и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме «при необходимости».

### **Взрослые**

*Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки*

В составе комбинированной терапии для эрадикации с *Helicobacter pylori*:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели;
- профилактика рецидивов пептических язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели.

*Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива)*

Эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель после окончания внутривенной терапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка.

*Пациенты, длительно принимающие НПВП:*

- заживление язвы желудка, связанной с приёмом НПВП: эзомепразол по 20 мг или 40 мг один раз в сутки: длительность лечения составляет 4-8 недель;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приёмом НПВП: эзомепразол по 20 мг или 40 мг один раз в сутки.

*Состояния, связанные с патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе синдром Золлингера-Эллисона и идиопатическая гиперсекреция.*

Рекомендуемая начальная доза – эзомепразол 40 мг два раза в сутки. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Имеется опыт применения препарата в дозах до 120 мг 2 раза в сутки.

114101

**Почечная недостаточность:** коррекция дозы препарата не требуется. Однако опыт применения эзомепразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен; в связи с этим, при назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность (см. раздел «Фармакокинетика»).

**Печеночная недостаточность:** при легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг.

**Пациенты пожилого возраста:** коррекция дозы препарата не требуется.

#### **Побочное действие**

Частота побочных эффектов приведена в виде следующей градации (классификация Всемирной организации здравоохранения): 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 ( $< 1/10000$ ).

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко – алоpecia, фотосенсибилизация; очень редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* редко – артралгия, миалгия; очень редко – мышечная слабость.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, сонливость; редко – нарушение вкуса.

*Нарушения психики:* нечасто – бессонница; редко – депрессия, возбуждение, замешательство; очень редко – галлюцинации, агрессивное поведение.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; нечасто – сухость во рту; редко – стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта; очень редко – микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

*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 заболеваниями печени.

*Со стороны половых органов и молочной железы:* очень редко – гинекомастия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко – лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* редко – реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* редко – бронхоспазм.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* очень редко – интерстициальный нефрит.

*Со стороны органа зрения:* редко – нечеткость зрения.

*Со стороны обмена веществ и питания:* нечасто – периферические отеки; редко – гипонатриемия; очень редко – гипомагниемия; гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.

*Общие расстройства:* редко – недомогание, потливость.

#### **Передозировка**

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки. Пероральный прием эзомепразола в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и

симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Разовый прием 80 мг эзомепразола не вызывал каких-либо отрицательных последствий. Антидот эзомепразола неизвестен. Эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### *Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов*

Снижение секреции соляной кислоты в желудке на фоне лечения эзомепразолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к снижению или повышению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может приводить к снижению абсорбции кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба и повышению абсорбции таких препаратов, как дигоксин. Совместный прием омепразола в дозе 20 мг один раз в сутки и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10 % (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30 % у двух из десяти пациентов). Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения рН на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омепразолом, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> уменьшались приблизительно на 75 %). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при применении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется.

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 – основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Соответственно, совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме, что, в свою очередь, может потребовать снижения дозы. Об этом взаимодействии особенно важно помнить при применении эзомепразола в режиме «по необходимости». При совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19, отмечается снижение клиренса диазепама на 45 %.

Применение эзомепразола в дозе 40 мг приводило к повышению остаточной концентрации фенитоина у пациентов с эпилепсией на 13 %. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005744-230819

СОГЛАСОВАНО

114101



его отмене.

Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению AUC и  $C_{max}$  вориконазола (субстрат изофермента CYP2C19) на 15 % и 41 %, соответственно.

Совместный прием варфарина с 40 мг эзомепразола не приводит к изменению времени коагуляции у пациентов, длительно принимающих варфарин. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомепразола. Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других производных кумарина.

По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40 % и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14 %.

Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В проспективном исследовании у пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг/сут одновременно с терапией клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК), и при анализе клинических исходов масштабных рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, включая эзомепразол.

Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска тромбоэмболических сердечно-сосудистых осложнений на фоне совместного применения клопидогрела и ингибиторов протонной помпы.

При применении клопидогрела совместно с фиксированной комбинацией 20 мг эзомепразола и 81 мг АСК экспозиция активного метаболита клопидогрела снизилась почти на 40 % по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным приемом АСК в низкой дозе.

Применение омепразола в дозе 40 мг 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.

Совместный прием цизаприда с 40 мг эзомепразола приводит к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда у здоровых добровольцев: AUC – на 32 % и периода полувыведения на 31 %, однако максимальная концентрация цизаприда в плазме при этом значительно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомепразола не увеличивалось (см. раздел «Особые указания»).

При одновременном применении эзомепразола и такролимуса было отмечено повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови.

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонной помпы. При применении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005744-230819

СОГЛАСОВАНО

114101

Исследования по оценке краткосрочного совместного применения эзомепразола и напроксена или рофекоксиба не выявили клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

#### *Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола*

В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное применение эзомепразола с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки), который ингибирует изофермент CYP3A4, приводит к увеличению значения AUC эзомепразола в 2 раза. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить к более чем 2-х кратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы эзомепразола. Коррекция дозы эзомепразола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола.

ЛП - 005744-230819

#### **Особые указания**

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение эзомепразолом может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза.

В редких случаях у пациентов, длительное время принимавших омепразол, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела желудка выявлялся атрофический гастрит.

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

Пациенты, принимающие эзомепразол «по необходимости», должны быть проинструктированы о необходимости связаться со своим врачом при изменении характера симптомов. Принимая во внимание колебания концентрации эзомепразола в плазме при назначении терапии «по необходимости», следует учитывать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При назначении эзомепразола для эрадикации *Helicobacter pylori* должна учитываться возможность лекарственных взаимодействий для всех компонентов тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому при назначении эрадикационной терапии пациентам, получающим другие препараты, метаболизирующиеся с участием CYP3A4 (например, цизаприда), необходимо учитывать возможные противопоказания и взаимодействия кларитромицина с этими лекарственными средствами.

#### *Влияние на показатели лабораторных исследований*

Эзомепразол способен вызвать повышение уровня хромогранина А, что может исказить результаты обследований при нейроэндокринных опухолях. Во избежание этих проблем, лечение эзомепразолом следует временно приостановить, как минимум за пять дней до определения хромогранина А.

Эзомепразол, как и все лекарственные препараты, снижающие кислотность, может

М 14101

привести к снижению всасывания витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламина) в связи с гипо- или ахлоргидрией. Это следует учитывать у пациентов с факторами риска снижения абсорбции витамина В<sub>12</sub> при долгосрочной терапии.

При применении ингибиторов протонного насоса, особенно при их использовании в больших дозах и в течение продолжительного периода (> 1 года), возможен риск возникновения переломов шейки бедра, костей запястья и позвонков (особенно у пожилых пациентов).

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В связи с тем, что во время терапии эзомепразолом могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

#### **Форма выпуска**

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, 20 мг, 40 мг.

По 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или по 30 или 80 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия (прокладка-вкладыш на полимерной и картонной основе) или без него. На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 банке или по 1, 2, 3 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

#### **Производитель**

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

*Претензии потребителей направлять в адрес производителя:*

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

МИНЗДРАВ РОССИИ

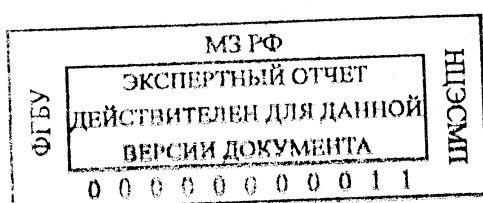
ЛП - 005744-230819

СОГЛАСОВАНО

Начальник отдела регистрации

ООО «Изварино Фарма»

Е.А. Поспелова



114101