

Состав

действующее вещество: эзомепразол;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит эзомепразола магния тригидрат, что соответствует 40 мг эзомепразола;

вспомогательные вещества: глицерин моностеарат, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, магния стеарат, метакрилатный сополимер (тип А), целлюлоза микрокристаллическая, парафин синтетический, макрогол, полисорбат 80, кросповидон, натрия стеарилфумарат, сахар сферический, тальк, титана диоксид (Е 171), триэтилцитрат, красители: для таблеток по 40 мг железа оксид красновато-коричневый (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетка 40 мг розовая, овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетка с отпечатком 40 mg с одной стороны и "A/EI" с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы. Код АТХ А02В С05.

Фармакодинамика

Эзомепразол является S-изомер омепразола, который уменьшает секрецию соляной кислоты в желудке благодаря специфическому, направленному механизму действия. Он является специфическим ингибитором протонной помпы париетальных клеток. И R-, и S-изомеры омепразола проявляют подобную фармакодинамическую активность.

Механизм действия

Эзомепразол представляет собой слабую основу, концентрируется и превращается в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток, где ингибирует фермент H^+K^+ATP -азу - протонной помпы - и подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты.

Фармакодинамические эффекты

После применения 20 и 40 мг эзомепразола перорально начало действия препарата наблюдается в течение одного часа.

После повторного применения 20 мг эзомепразола один раз в сутки в течение пяти дней, на пятый день средняя максимальная секреция кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90% при измерении через 6-7 часов после приема препарата.

Через пять дней применения эзомепразола в дозе 20 мг и 40 мг перорально у пациентов с симптоматической ГЭРБ в течение 24-часового периода уровень внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось в среднем в течение 13 и 17 часов соответственно. Доля пациентов, у которых после приема эзомепразола в дозе 20 мг pH желудка поддерживалась на уровне более 4 в течение 8, 12 и 16 часов составила соответственно 76%, 54% и 24%. Соответствующие пропорции пациентов при применении эзомепразола в дозе 40 мг составляли 97%, 92% и 56%.

С помощью AUC как опосредованного параметра концентрации препарата в плазме крови была продемонстрирована зависимость между угнетением секреции кислоты и экспозицией после применения препарата.

При применении эзомепразола в дозе 40 мг примерно 78% пациентов с рефлюксной эзофагитом выздоравливают через четыре недели, 93% - через восемь недель лечения.

Через одну неделю применения эзомепразола в дозе 20 мг два раза в сутки вместе с соответствующими антибиотиками примерно у 90% пациентов наблюдается успешная эрадикация *H. pylori*.

После эрадикации течение одной недели нет необходимости в дальнейшей монотерапии антисекреторными препаратами для эффективного лечения язвы и устранения симптомов у пациентов с неосложненными язвами двенадцатиперстной кишки.

В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании пациентов с эндоскопически доказанной кровотечением язвенной болезни класса Ia, и b, IIa или IIb, (9%, 43%, 38% и 10% соответственно) по Форрестом рандомизировали в группы применения препарата Нексиум, раствор для инфузий (n = 375) или плацебо (n = 389). После эндоскопического гемостаза пациентам вводили или эзомепразол в дозе 80 мг в виде инфузии продолжительностью 30 минут с последующей длительной инфузией со скоростью 8 мг/час или плацебо в течение 72 часов. После первоначального 72-часового периода всех пациентов переводили на открытый пероральный прием

препарата Нексиум 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 Нексиума и 10,3% в группе приема плацебо. Через 30 дней после терапии частота повторных кровотечений в группе приема Нексиума и плацебо составляла соответственно 7,7% и 13,6%.

В период лечения антисекреторными препаратами уровня гастрина в сыворотке крови растут в ответ на снижение секреции кислоты. Уровень хромогранина А (CgA) также возрастает вследствие уменьшения кислотности желудочного сока. Из-за повышения уровня CgA возможное влияние на результаты лабораторных исследований по выявлению нейроэндокринных опухолей. Согласно опубликованным данным минимум за 5 дней до измерения уровня CgA терапию ингибитором протонной помпы необходимо прекратить. Если уровень CgA и гастрина не нормализовались через 5 дней после отмены терапии эзомепразолом, следует провести повторные измерения через 14 дней после его отмены.

Во время длительной терапии эзомепразолом как у детей, так и у взрослых наблюдалось увеличение количества энтерохромафиноподобных клеток (enterochromaffin-like cells, ECL), которое, возможно, было вызвано повышением сывороточных уровней гастрина. Эти результаты считаются клинически незначимыми.

На фоне длительного лечения антисекреторными препаратами отмечалось некоторое увеличение частоты образования желудочных glandулярных кист. Такие изменения являются физиологическим следствием выраженного угнетения секреции желудочного сока они доброкачественные по природе и проходят после завершения лечения.

Уменьшение кислотности желудочного сока с каким-либо причинам, в том числе вследствие применения ингибиторов протонной помпы, приводит к увеличению в желудке количества бактерий, которые обычно присутствуют в желудочно-кишечном тракте. Лечение ингибиторами протонной помпы может несколько увеличивать риск желудочно-кишечных инфекций, обусловленных, например, *Salmonella* и *Campylobacter*, и у госпитализированных пациентов, возможно, также *Clostridium difficile*.

Клиническая эффективность

В двух исследованиях с ранитидином как активным компаратором было показано лучшую эффективность Нексиума в лечении желудочных язв у пациентов, применяющих НПВП, в том числе циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) селективные НПВП.

В двух исследованиях с плацебо в качестве компаратора была продемонстрирована лучше эффективность Нексиума в профилактике язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов (в возрасте > 60 лет и/или с уже имеющейся язвой), которые применяют НПВП, в том числе ЦОГ-2 селективные НПВП.

Педиатрическая популяция

В исследовании, проведенном с участием педиатрических пациентов с ГЭРБ (в возрасте от <1 до 17 лет), получавших длительное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), у 61% детей наблюдалась гиперплазия ECL-клеток незначительной степени, в отношении которого клиническая значимость была неизвестной; развития атрофического гастрита или карциноидном опухолей не отмечалось.

Фармакокинетика

Всасывание

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального применения используют гранулы с кишечным покрытием. В условиях *in vivo* лишь незначительная часть эзомепразола превращается в R-изомер. Препарат быстро абсорбируется: максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема. 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. Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола, однако это существенно не влияет на действие эзомепразола на внутрижелудочную кислотность.

Распределение

Выраженный объем распределения при равновесной концентрации у здоровых добровольцев составляет примерно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол на 97% связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Эзомепразол полностью метаболизируется с участием системы цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизма эзомепразола зависит от полиморфной изоформы CYP2C19, которая отвечает за образование гидрокси и дезметилметаболитов эзомепразола. Метаболизм оставшейся части, обеспечивается другой специфической изоформой, CYP3A4, которая отвечает за образование эзомепразол сульфона, основного метаболита, который

обнаруживается в плазме крови.

Выведение

Параметры, приведенные ниже, отражают в основном характер фармакокинетики у пациентов с активным ферментом CYP2C19 (пациенты с активным метаболизмом).

Общий клиренс составляет около 17 л/ч после однократного приема препарата и примерно 9 л/ч - после многократного приема. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 1,3 часа при систематическом приеме препарата 1 раз в сутки. Эзомепразол полностью выводится из плазмы крови между приемами и тенденции к его накоплению в организме при применении один раз в сутки не наблюдается.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочного сока. При пероральном применении эзомепразола до 80% выводится в виде метаболитов с мочой, остальная часть выводится с калом. В моче обнаруживается менее 1% неизмененного эзомепразола.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика эзомепразола исследовалась в случае применения препарата в дозе 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 нелинейному росту «доза - AUC» после повторного применения препарата. Эта зависимость от времени и дозы обусловлена снижением метаболизма первого прохождения и системного клиренса, возможно, связанным с угнетением фермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфонметаболитом.

Пациенты особых групп

Медленные метаболизаторы

Примерно $2,9 \pm 1,5\%$ населения не имеет функционального фермента CYP2C19 и называется медленными метаболизаторами. В таких лиц метаболизм эзомепразола, вероятно, катализируется преимущественно CYP3A4. После многократного применения эзомепразола в дозе 40 мг один раз в сутки средняя площадь под кривой «концентрация в плазме крови-время» была примерно на 100% выше в медленных метаболизаторов, чем у лиц с функциональным ферментом CYP2C19 (быстрых метаболизаторов). Максимальная концентрация в плазме крови была повышена примерно на 60%. Эти данные не требуют изменений в дозировке эзомепразола.

Пол

После однократного применения эзомепразола в дозе 40 мг средняя площадь под кривой «концентрация в плазме крови-время» у женщин примерно на 30% выше, чем у мужчин. Зависимой от пола разницы не отмечается при повторном применении препарата один раз в сутки. Эти данные не влияют на дозировку эзомепразола.

Нарушение функции печени

Метаболизм эзомепразола у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени может быть нарушено. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени скорость метаболизма снижается, в результате чего площадь под кривой зависимости концентрации эзомепразола в плазме крови от времени возрастает вдвое. Поэтому максимальная доза препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не должна превышать 20 мг. Эзомепразол или его основные метаболиты не проявляют тенденции к накоплению при применении один раз в сутки.

Нарушение функции почек

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

Пациенты пожилого возраста

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

Педиатрическая популяция

Дети 12-18 лет

После повторного применения эзомепразола в дозе 20 мг и 40 мг общая экспозиция (AUC) и время до достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови (t_{max}) в возрасте 12-18 лет были схожими со значениями AUC и t_{max} у взрослых при применении обеих доз эзомепразола.

Показания

Взрослые

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагит;
- длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

В сочетании с соответствующими антибактериальными лекарственными средствами для эрадикации Helicobacter pylori:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, обусловленной Helicobacter pylori;
- предотвращения рецидива пептических язв у пациентов с язвами, вызванными Helicobacter pylori.

Пациенты, требующие длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП):

- заживление язв желудка, обусловленных применением НПВП;
- профилактика язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных применением НПВП у пациентов, относящихся к группе риска.

Длительное лечение после внутривенного применения препарата для профилактики рецидива кровотечения из пептических язв.

Лечение синдрома Золлингера-Эллисона.

Дети в возрасте от 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагит;
- длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

В сочетании с антибиотиками при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, обусловленной Helicobacter pylori.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу, замещенных бензимидазола или к любой из вспомогательных веществ.

Эзомепразол не следует применять одновременно с нелфинавиром (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Ингибиторы протеазы

Отмечалась взаимодействие омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы. Клиническая значимость и механизмы таких зарегистрированных взаимодействий не всегда известны. Повышенные уровни pH желудочного сока в период лечения препаратом могут изменять всасывание ингибиторов протеазы. Другой возможный механизм взаимодействия заключается в угнетении активности CYP2C19.

Сообщалось, что при одновременном применении с омепразолом уровень атазанавира и нелфинавира в сыворотке крови снижались, поэтому их одновременное применение не рекомендуется. При одновременном применении омепразола (40 мг один раз в сутки) вместе 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%). Увеличение 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, отмеченной при ежедневном применении 300 мг атазанавира/100 мг ритонавира без омепразола в дозе 20 мг в сутки. Одновременное 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 M8 снижались на 75-92%. Из-за сходства фармакодинамических эффектов и фармакокинетических свойств омепразола и эзомепразола не рекомендуется применять эзомепразол одновременно с атазанавиром (см. Раздел «Особенности применения»); одновременное применение эзомепразола с нелфинавиром противопоказано (см. «Противопоказания»).

В ходе сопутствующей терапии омепразолом (40 мг в сутки) сообщалось, что при применении саквинавира (в сочетании с ритонавиром) его уровень в сыворотке крови рос (80-100%). Лечение препаратом 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 сочетании с ритонавиром и без него). Лечение препаратом в дозе 40 мг в сутки не влияло на экспозицию лопинавира (в сочетании с ритонавиром).

Метотрексат

У некоторых пациентов наблюдалось повышение уровней метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонного насоса.

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. Нужно проводить усиленный мониторинг концентрации такролимуса, а также функции почек (клиренс креатинина) при необходимости - откорректировать дозу такролимуса.

Лекарственные средства, всасывание которых зависит от pH

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

Лекарственные средства, которые метаболизируются при участии CYP2C9

Эзомепразол является ингибитором CYP2C19, основного фермента, метаболизирует эзомепразол. Соответственно, при комбинации эзомепразола с препаратами, которые метаболизируются с участием CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и т.п., концентрации этих препаратов в плазме крови могут расти и может возникнуть необходимость в уменьшении их дозы. Это, в частности, следует иметь в виду, когда эзомепразол предназначается для применения в режиме «по

необходимости».

Диазепам

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

Фенитоин

При одновременном применении 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 или в случае его отмены.

Вориконазол

Применение омепразола (40 мг один раз в сутки) увеличивало C_{max} и AUC_т 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 здоровым добровольцам повышало C_{max} и AUC цилостазолу 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 кривой зависимости концентрации цизаприда в плазме крови от времени (AUC) возрастала на 32%, а период его полувыведения (t_{1/2}) рос на 31%, но значительного роста максимального уровня цизаприда в плазме крови не наблюдалось. Незначительному увеличению интервала QTc, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при одновременном применении цизаприда с эзомепразолом не отмечалось (см. Также раздел «Особенности применения»).

Варфарин

В клиническом исследовании было показано, что при одновременном применении эзомепразола в дозе 40 мг у пациентов на фоне терапии варфарином время коагуляции оставался 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 совместного применения эзомепразола на фоне терапии варфарином или другими производными кумарина.

Клопидогрел

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 проведения 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, когда клопидогрел 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 клопидогреля почти на 40%.

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

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

Лекарственные средства без клинически значимого взаимодействия

Амоксициллин и хинидин

Было отмечено, что эзомепразол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику амоксициллина или хинидина.

Напроксен или рофекоксиб

В течение кратковременных исследований сопутствующего применения эзомепразола с напроксеном или рофекоксибом ни фармакокинетического взаимодействия замечено 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. Одновременное применение эзомепразола и ингибитора CYP3A4 кларитромицина (500 мг дважды в сутки) приводит к удвоению экспозиции (AUC) эзомепразола. Одновременное 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_т омепразола на 280%. Коррекция дозы эзомепразола, как правило, не нужна в любой из этих ситуаций. Однако, следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы для пациентов с тяжелым нарушением функции печени и в случае, если показано длительное лечение.

Лекарственные средства, которые индуцируют активность CYP2C19 и/или CYP3A4

Препараты, как известно, индуцируют активность CYP2C19 или CYP3A4 или обоих ферментов (например, 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.

Особенности применения

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как существенное спонтанная потеря массы тела, периодическое рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или молотый), а также при наличии язвы желудка или при подозрении на нее нужно исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение Нексиума может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить установление диагноза.

Долгосрочное применение препарата

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

Лечение по необходимости

Пациенты, принимающие Нексиум по необходимости, должны быть проинструктированы о необходимости связаться со своим врачом при изменении характера симптомов.

Эрадикация Helicobacter pylori

При назначении эзомепразола для эрадикации *Helicobacter pylori* следует учесть возможность лекарственных взаимодействий между всеми компонентами тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому при назначении тройной терапии пациентам, получающим другие препараты, которые метаболизируются с участием CYP3A4 (например цизаприд), необходимо учитывать возможные противопоказания и взаимодействия кларитромицина с этими лекарственными средствами.

Желудочно-кишечные инфекции

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

Всасывания витамина B12

Эзомепразол, как и все лекарственные средства, которые блокируют действие соляной кислоты, может уменьшать всасывание витамина B12 (цианокобаламина) вследствие развития гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать при проведении долгосрочного лечения пациентов с пониженными запасами витамина B12 в организме или пациентов с факторами риска пониженного всасывания витамина B12.

Гипомагниемия

О тяжелой формой гипомагниемии сообщалось у пациентов, получавших лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), такими как эзомепразол, по меньшей мере в течение трех месяцев, а в большинстве случаев - в течение года. Могут наблюдаться серьезные проявления гипомагниемии, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но эти симптомы могут начаться незаметно и их можно пропустить. В большинстве случаев состояние пациентов, у которых наблюдалась гипомагниемия, улучшалось после заместительной терапии магнием и прекращения лечения ИПП.

По пациентов, которые, как ожидается, будут находиться на длительном лечении, или по пациентам, получающих лечение ИПП совместно с дигоксином или лекарственными препаратами, которые могут привести к развитию

гипомагниемии (например диуретики), медицинским работникам следует рассмотреть вопрос об определении уровней магния перед началом лечения ИПП и периодически во время терапии.

Риск возникновения переломов

Ингибиторы протонной помпы, особенно при применении в больших дозах и в течение длительного лечения (> 1 года), в определенной степени могут повышать риск перелома бедра, запястья и позвоночника, главным образом у пациентов пожилого возраста или при наличии других факторов риска. Данные, полученные в ходе наблюдательных исследований, свидетельствуют о том, что ингибиторы протонной помпы могут повышать общий риск переломов на 10-40%. Некоторые случаи такого увеличения количества переломов могут быть связаны с другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и адекватное количество витамина D и кальция.

Комбинация с другими лекарственными средствами

Совместное применение эзомепразола с атазанавиром не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если комбинации атазанавира с ингибитором протонной помпы избежать невозможно, рекомендуется тщательно следить за пациентами в условиях стационара, а также повысить дозу атазанавира до 400 мг со 100 мг ритонавира; дозу эзомепразола 20 мг превышать не следует.

Эзомепразол является ингибитором CYP2C19. Поэтому в начале или во время окончания лечения эзомепразолом следует иметь в виду возможность взаимодействия эзомепразола с лекарственными средствами, метаболизм которых проходит с участием CYP2C19. Взаимодействие наблюдается между клопидогрелем и эзомепразолом (см раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Клиническая значимость этого взаимодействия остается неопределенной. В качестве меры пресечения одновременного применения эзомепразола и клопидогреля необходимо избегать.

Назначая эзомепразол для применения в режиме «по требованию», в связи с колебаниями концентраций эзомепразола в плазме крови следует учитывать последствия взаимодействия с другими лекарственными средствами, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Сахароза

Данное лекарственное средство содержит сахарозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозы мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не следует принимать этот препарат.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Из-за повышения уровня хромогранину А (CgA) возможное влияние на результаты лабораторных исследований по выявлению нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать такого воздействия, лечение эзомепразолом нужно прекратить не менее чем за 5 дней до измерения уровней CgA (см. Раздел «Фармакологические»).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Эзомепразол оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Сообщается о таких побочных реакций, как головокружение (редко) и нечеткость зрения (редко) (см. Раздел «Побочные реакции»). Если такие расстройства наблюдаются, пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

В настоящее время нет достаточного количества данных о применении Нексиума во время беременности. Несколько большее количество данных эпидемиологических исследований применения рацемической смеси омепразола в период беременности свидетельствует об отсутствии 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 женщин (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 прямой или косвенной вредного воздействия препарата на репродуктивную функцию за

счет его токсического воздействия.

Кормление грудью

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

Фертильность

Результаты исследований рацемической смеси омепразола на животных указывают на отсутствие влияния омепразола на фертильность в случае перорального введения препарата.

Способ применения и дозы

Взрослые

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагит

- 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.

Длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива:

- 20 мг один раз в сутки.

Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Доза для пациентов без эзофагита составляет 20 мг один раз в сутки. Если после 4 недель лечения контроля над симптомами достичь не удалось, пациенту следует пройти дополнительное обследование. После исчезновения симптомов для их дальнейшего контроля может быть достаточным применения 20 мг один раз в сутки. При необходимости можно перейти на прием препарата в режиме «по требованию», то есть применять препарат по 20 мг один раз в сутки. Не рекомендуется применение препарата «по необходимости» для последующего контроля за симптомами пациентам с риском развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих НПВП.

В сочетании с соответствующими антибактериальными лекарственными средствами для эрадикации Helicobacter pylori, а также для

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*, и
- предотвращения рецидива пептических язв у пациентов с язвами, вызванными *Helicobacter pylori*:
 - 20 мг Нексиума с 1 г амоксициллина и 500 мг кларитромицина дважды в сутки в течение 7 дней.

Пациенты, требующие длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)

Лечение язвы желудка, обусловленных применением НПВП:

- обычная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 4-8 недель.

Профилактика язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных применением НПВП у пациентов, относящихся к группе риска:

- 20 мг один раз в сутки.

Длительное лечение после внутривенного применения препарата для профилактики рецидива кровотечения из пептических язв:

- 40 мг один раз в сутки в течение 4 недель после внутривенного применения препарата для профилактики рецидива кровотечения из пептических язв.

Лечение синдрома Золлингера-Эллисона

Рекомендованная начальная доза Нексиума составляет 40 мг дважды в сутки. В дальнейшем дозу корректируют индивидуально; лечение продолжается так долго, как этого требуют клинические показания. Исходя из имеющихся клинических данных, у большинства пациентов контроль состояния может быть достигнут при дозах от 80 до 160 мг эзомепразола в сутки. Если дозы превышают 80 мг в сутки, дозу следует разделить и применять дважды в сутки.

Пациенты особых групп

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Из-за ограниченности опыта применения препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью при лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушенной печеночной функцией

Пациентам с нарушением функции печени от слабого до умеренного степени тяжести коррекция дозы не требуется. Максимальная доза Нексиума для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не должна превышать 20 мг (см. «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется.

Педиатрическая популяция

Дети старше 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагит:

- 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.

Длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива:

- 20 мг один раз в сутки.

Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)

Доза для пациентов без эзофагита составляет 20 мг один раз в сутки. Если после 4 недель лечения контроля над симптомами достичь не удалось, пациенту следует пройти дополнительное обследование. После купирования симптомов последующий контроль над ними может быть достигнут путем применения препарата в дозе 20 мг один раз в сутки.

*Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori**

При выборе соответствующей комбинированной терапии следует учитывать официальные общегосударственные, региональные и местные рекомендации по бактериальной резистентности, длительности лечения (обычно 7 дней, но иногда до 14 дней) и надлежащего применения антибактериальных препаратов. Лечение должно проводиться под наблюдением специалиста.

Рекомендации по дозировке препарата

Масса тела	Дозировки
30-40 кг	В сочетании с двумя антибиотиками: Нексиум 20 мг, амоксициллин 750 мг и кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела - все препараты применяются одновременно два раза в сутки в течение недели.
> 40 кг	В сочетании с двумя антибиотиками: Нексиум 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг - все препараты применяются одновременно два раза в сутки в течение недели.

Дети до 12 лет

Нексиум не следует применять детям до 12 лет, поскольку данные по такого применения отсутствуют.

Способ применения

Таблетку следует глотать целиком, запивая жидкостью. Таблетки не следует разжевывать или измельчать.

Для пациентов, которые испытывают трудности при глотании, таблетки можно растворить в половине стакана негазированной воды. Не следует использовать другие жидкости, поскольку они могут растворить кишечную оболочку. Размешать до распада таблеток, после чего суспензию гранул следует выпить сразу или в течение 30 минут. Наполнить стакан водой наполовину, размешать остатки и выпить. Не следует разжевывать или измельчать гранулы.

Для пациентов, которые не могут глотать, таблетки следует растворить в негазированной воде и ввести через желудочный зонд. Важно тщательно проверить пригодность выбранного шприца и зонда. Инструкции по подготовке и введение препарата через зонд приведены ниже.

Введение препарата через желудочный зонд

1. Поместите таблетку в соответствующий шприц и наберите в шприц примерно 25 мл воды и около 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл воды для того, чтобы избежать забивания зонда гранулами таблетки.
2. Сразу же встряхните шприц в течение примерно 2 минут для растворения таблетки.

3. Держите шприц наконечником вверх и убедитесь в том, что наконечник не засорился ли.
4. Подключите шприц к зонду, продолжая удерживать шприц направленным вверх.
5. Встряхните шприц и переверните его наконечником вниз. Немедленно введите 5-10 мл растворенного препарата в зонд. После введения верните шприц в прежнее положение и встряхните (шприц нужно удерживать наконечником вверх во избежание засорения наконечника).
6. Переверните шприц наконечником вниз и введите еще 5-10 мл препарата в зонд. Повторите эту процедуру до полного опорожнения шприца.
7. Наберите в шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторите пункт 5, если нужно, чтобы смыть осадок остался в шприце. Для некоторых зондов в случае необходимости нужно набирать 50 мл воды.

Дети

Нексиум не следует применять детям до 12 лет, поскольку данные по такому применению отсутствуют.

Применяют детям старше 12 лет при таких показаниях:

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

*В сочетании с антибиотиками при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, обусловленной *Helicobacter pylori*.*

Передозировка

В настоящее время данные о преднамеренном передозировке очень ограничены. Симптомы, описанные при приеме препарата в дозе 280 мг, включали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и слабость. Разовый прием эзомепразола в дозе 80 мг не вызывал никаких негативных последствий. Специфический антидот неизвестен. Эзомепразол значительным образом связывается с белками плазмы крови, поэтому вывода с помощью диализа незначительное. Как и при любой передозировке следует предоставить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

Побочные реакции

Резюме профиля безопасности

Среди побочных эффектов, которые наиболее часто встречаются в ходе проведения клинических исследований (а также в период послерегистрационного применения препарата), отмечаются головная боль, боль в животе, диарея и тошнота. Кроме того, профиль безопасности применения препарата является одинаковым для различных лекарственных форм препарата, показаний для назначения лечения, возрастных групп и популяций пациентов. Дозозависимых нежелательных реакций выявлено не было.

Перечень нежелательных реакций, выполненный в виде таблицы

Ниже указаны нежелательные реакции на эзомепразол, возникновение которых регистрировали или подозревали во время клинических исследований препарата и в послерегистрационный период применения препарата. Ни одна из реакций не оказалась от дозы. Реакции приведены в соответствии с частотой их возникновения: очень часто ($> 1/10$); 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 ($<1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Класс систем органов	Частота	Нежелательный эффект
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 анафилактическая реакция/шок
Со стороны обмена веществ и питания	Нечасто	Периферические отеки
	Редко	Гипонатриемия

Частота неизвестна	Гипомагниемия (см. Раздел «Особенности применения»); тяжелая форма гипомагниемии может коррелировать с гипокальциемией. Гипомагниемия также может быть связана с гипокалиемией.	
Со стороны психики	Нечасто	Бессонница
	Редко	Возбуждение, спутанность сознания, депрессия
	Очень редко	Агрессия, галлюцинации
Со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезии, сонливость
	Редко	Нарушение вкуса
Со стороны органов зрения	Редко	Нечеткость зрения
Со стороны органов слуха и равновесия	Нечасто	Вертиго
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Бронхоспазм
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота
	Нечасто	Сухость во рту
	Редко	Стоматит, желудочно-кишечный кандидоз
	Частота неизвестна	Микроскопический колит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Повышение уровня печеночных ферментов
	Редко	Гепатит с желтухой или без нее

Очень редко	Печеночные реакции, включая печеночную недостаточность, энцефалопатия у пациентов с уже имеющимися заболеваниями печени	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто	Дерматит, зуд, сыпь, крапивница
	Редко	Алопеция, светочувствительность
	Очень редко	Кожные реакции, включая полиморфную эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани	Нечасто	Перелом бедра, запястья или позвоночника (см. Раздел «Особенности применения»).
	Редко	Артралгия, миалгия
	Очень редко	Мышечная слабость
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Очень редко	Интерстициальный нефрит у некоторых пациентов одновременно сообщается о почечной недостаточности.
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Гинекомастия
Общие расстройства	Редко	Недомогание, усиленное потоотделение

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в блистере с целью защиты от проникновения влаги.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АстраЗенека АБ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Гертуневеген, Содерталье, 151 85, Швеция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).