

## **Состав**

*действующее вещество:* эзомепразол;

1 флакон содержит эзомепразол натрия эквивалентно эзомепразолу 40 мг;

*другие составляющие:* динатрия эдетат, натрия гидроксид.

## **Лекарственная форма**

Порошок для инъекций и инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* ячеистая масса или порошок белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Код АТХ А02В С05.

## **Фармакодинамика**

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

### Место и механизм действия

Эзомепразол представляет собой слабое основание, концентрируемое и превращающееся в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток, где ингибирует фермент H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФ-азу – кислотную помпу и подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты.

### Воздействие на секрецию желудочного сока

Через 5 дней перорального приема по 20 и 40 мг эзомепразола уровень pH желудка выше 4 сохранялся соответственно в среднем в течение 13 часов и 17 часов в течение 24-часового интервала у пациентов с симптоматической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Эффект подобен независимо

от того, применяется эзомепразол перорально или внутривенно.

С помощью площади под кривой концентрация-время (AUC) как опосредованного параметра концентрации препарата в плазме крови была продемонстрирована зависимость между угнетением секреции кислоты и экспозицией после перорального применения эзомепразола.

При внутривенном введении эзомепразола здоровым добровольцам в дозе 80 мг в виде болюсной инфузии длительностью 30 минут с последующим применением препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью 8 мг/час длительностью 23,5 часа уровень рН желудка выше 4 и выше 6 сохранялся соответственно в среднем. 21 часа и 11-13 часов в течение 24-часового интервала.

#### Терапевтический эффект угнетения секреции кислоты

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

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании пациентов с эндоскопически доказанной пептической язвой класса Ia, Ib, IIa или IIb (9%, 43%, 38% и 10% соответственно) по Форресту рандомизировали в группу применения эзомепразол (=375) или плацебо (n=389). После эндоскопического гемостаза пациентам вводили либо эзомепразол в дозе 80 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут с последующей продолжительной инфузией со скоростью 8 мг/час, либо плацебо в течение 72 часов. После начального 72-часового периода всех пациентов переводили на открытый пероральный прием эзомепразола в дозе 40 мг в течение 27 дней для подавления кислотной секреции. Частота повторного кровотечения в течение 3 суток составила 5,9% в группе приема эзомепразола и 10,3% в группе плацебо. Через 30 дней после терапии частота повторных кровотечений в группе приема эзомепразола и плацебо составила соответственно 7,7% и 13,6%.

#### Другие эффекты, связанные с угнетением секреции кислоты

В период лечения антисекреторными препаратами уровень гастрина в сыворотке возрастает в ответ на снижение секреции кислоты. Уровень хромогранина А (CgA) также возрастает в результате уменьшения кислотности желудочного сока. Из-за повышения уровня CgA возможно влияние на результаты лабораторных исследований выявления нейроэндокринных опухолей. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами

протонной помпы (ИПП) следует прекратить в течение периода от 5 дней до 2 недель до измерения уровня СgА для того, чтобы уровень СgА нормализовался, поскольку этот показатель может быть повышен после лечения ИПП.

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

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

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

## Дети

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

В плацебо-контролируемом исследовании (52 пациента в возрасте <1 месяца) оценивали эффективность и безопасность применения эзомепразола у пациентов с ГЭРБ. Эзомепразол в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в сутки перорально вводили в течение минимум 10 дней. Не было существенной разницы между эзомепразолом и плацебо относительно первичной конечной точки изменения количества случаев симптомов ГЭРБ по сравнению с исходным уровнем.

Результаты, полученные в процессе исследований с участием пациентов детского возраста, показывают, что дозы эзомепразола 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг у младенцев в возрасте <1 месяца и 1-11 месяцев соответственно снижают средний процент времени внутрипищеводного рН < 4,0. Профиль безопасности

применения препарата оказался подобным у взрослых.

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

## **Фармакокинетика**

### *Распределение*

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

### *Метаболизм и выведение*

Эзомепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизма эзомепразола зависит от полиморфного CYP2C19, отвечающего за образование гидрокси- и десметилметаболитов эзомепразола. Остальные метаболизм обеспечивается другой специфической изоформой, CYP3A4, отвечающей за образование эзомепразола сульфона, основного метаболита в плазме крови.

Нижеследующие параметры отражают преимущественно фармакокинетику у лиц с функциональным CYP2C19 ферментом, то есть быстрых метаболизаторов.

Общий плазменный клиренс составляет примерно 17 л/час после однократной дозы и примерно 9 л/час после повторного применения. Период полувыведения препарата из плазмы крови составляет около 1,3 ч при повторном применении 1 раз в сутки. AUC возрастает при повторном применении эзомепразола. Этот рост зависит от дозы и приводит к нелинейной зависимости между дозой и AUC после повторного применения. Такая зависимость от времени и дозы обусловлена снижением пресистемного метаболизма и системного клиренса, вызванного, вероятно, угнетением фермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфоновым метаболитом.

Эзомепразол полностью выводится из плазмы крови между приемами, тенденции к накоплению в организме при применении 1 раз в сутки не наблюдается.

При повторном применении препарата в дозах 40 мг в виде внутривенных инъекций средняя максимальная концентрация его в плазме крови составляет

примерно 13,6 мкмоль/л. Средняя C<sub>max</sub> после соответствующих пероральных доз составляет около 4,6 мкмоль/л. Меньший рост (приблизительно на 30%) AUC отмечается при в/в применении по сравнению с пероральным приемом. Отмечен линейный дозозависимый рост AUC при введении эзомепразола в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут (в дозе 40 мг, 80 мг или 120 мг) с последующим его введением в виде длительной инфузии (со скоростью 4 мг/час или 8 мг/час) в течение 23,5 часов.

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

### Пациенты особых групп

#### *Медленные метаболитаторы*

Приблизительно  $2,9 \pm 1,5$  % населения не имеет функционального фермента CYP2C19 и называется медленными метаболитаторами. У этих лиц метаболизм эзомепразола, вероятно, катализируется преимущественно CYP3A4. После многократного перорального приема эзомепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки средняя общая экспозиция была примерно на 100% выше медленных метаболитаторов, чем у лиц с функциональным ферментом CYP2C19 (быстрых метаболитаторов). Средняя C<sub>max</sub> была повышена примерно на 60%. Подобные отличия наблюдались и при внутривенном введении эзомепразола. Эти данные не требуют изменений в дозировке эзомепразола.

#### *Пол*

После однократного перорального приема эзомепразола в дозе 40 мг средняя AUC у женщин примерно на 30% выше, чем у мужчин. В зависимости от пола разница не отмечается при повторном применении препарата 1 раз в сутки. Подобные отличия наблюдались при в/в применении эзомепразола. Эти данные не влияют на дозировку эзомепразола.

#### *Нарушение функции печени*

Метаболизм эзомепразола у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени может быть нарушен. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени скорость метаболизма снижается, вследствие чего AUC эзомепразола растет вдвое. Поэтому пациентам с ГЭРБ и тяжелым нарушением функции печени не следует превышать максимальную дозу 20 мг. В случае кровоточащей язвы и тяжелых нарушений функции печени после введения начальной болюсной дозы 80 мг введение препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью максимум 4 мг/час в течение 71,5 ч может

быть достаточным. Эзомепразол или его основные метаболиты не выявляют тенденции к накоплению при применении 1 раз в сутки.

### *Нарушение функции почек*

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

### *Пациенты пожилого возраста*

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

### Дети

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

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

Таблица 1

Возрастная группа	Дозовая группа	AUC (мкмоль*г/л)	C <sub>ss</sub> , max (мкмоль/л)
0-1 месяц*	0,5 мг/кг (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)

1-11 месяцев*	1,0 мг/кг (n=6)	10,5 (4,5-22,5)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 лет	10 мг (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 лет	10 мг (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 мг (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 мг (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 лет	20 мг (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 мг (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Взрослые	20 мг (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 мг (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

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

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

Согласно построенной модели C<sub>ss</sub>, max после внутривенного введения эзомепразола путем 10-минутной, 20-минутной и 30-минутной инфузии уменьшится в среднем, на 37-49%, 54-66% и 61-72% соответственно во всех возрастных группах и группа дозировка по сравнению со значением C<sub>ss</sub>, max после 3-минутной инъекции.

## **Показания**

### Взрослые

Антисекреторная терапия в случае, когда невозможно применять пероральный путь введения, например:

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у пациентов с эзофагитом и/или тяжелыми симптомами рефлюкса;
- лечение язв желудка, связанных с терапией нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС);
- предупреждение язв желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с терапией НПВС, у пациентов, входящих в группу риска.

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

#### Дети от 1 до 18 лет

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

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к эзомепразолу, другим замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ этого лекарственного средства.

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

#### Воздействие эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных средств

##### *Ингибиторы протеазы*

Отмечено взаимодействие омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы. Клиническая значимость и механизмы этих взаимодействий не всегда известны. Повышение уровня рН желудочного сока в период терапии омепразолом может изменять всасывание ингибиторов протеазы. Другие механизмы взаимодействия возможны из-за угнетения CYP2C19. Снижение сывороточных уровней атазанавира и нелфинавира отмечалось при одновременном применении омепразола, поэтому сопутствующее применение этих препаратов не

рекомендуется. Сопутствующее применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев привело к значительному снижению экспозиции атазанавира (снижение AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> примерно на 75%). Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияние омепразола на экспозицию атазанавира. Сопутствующее применение омепразола (20 мг в сутки) с атазанавиром 400 мг/ритонавиром 100 мг/ритонавира 100 мг 20 мг/сут. Сопутствующее применение омепразола (40 мг/сут) уменьшало средние значения AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> нелфинавира на 36–39%, а средние значения AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> фармакологически активного метаболита M8 на 75–92%.

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

### *Метотрексат*

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

### *Такролимус*

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

### *Лекарственные средства, всасывание которых зависит от pH*

Угнетение желудочной секреции на фоне терапии эзомепразолом и другими ИПП может приводить к ослаблению или усилению всасывания лекарственных средств, абсорбция которых зависит от уровня pH желудочного сока. Как и при применении других лекарственных средств, уменьшающих кислотность желудочного сока, всасывание таких препаратов как кетоконазол, итраконазол и

эрлотиниб может ослабляться, а всасывание дигоксина – усиливаться в период применения эзомепразола. При сопутствующем применении омепразола (20 мг/сут) и дигоксина у здоровых добровольцев биодоступность дигоксина возрастала на 10% (до 30% у двух из десяти участников). Токсические эффекты дигоксина отмечались редко. Однако следует соблюдать осторожность при применении высоких доз эзомепразола пациентам пожилого возраста. Следует усилить мониторинг концентрации дигоксина в крови у пациента.

### *Метаболизируемые лекарственные средства CYP2C19*

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 – основной фермент, метаболизирующий эзомепразол. Поэтому при сочетании эзомепразола с лекарственными средствами, метаболизируемыми CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин, концентрации этих препаратов в плазме крови могут возрасти и может потребоваться уменьшение их доз.

Исследования взаимодействия *in vivo* с применением формы препарата для введения в больших дозах (80 мг + 8 мг/час) не проводились. Влияние эзомепразола на лекарственные средства, метаболизируемые CYP2C19, на фоне такого режима лечения может быть более выраженным, и за пациентами в течение 3-дневного периода введения препарата следует следить за развитием нежелательных явлений.

### *Диазепам*

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

### *Фенитоин*

При сопутствующем пероральном применении 40 мг эзомепразола и фенитоина минимальные концентрации фенитоина в плазме крови больных эпилепсией возрастали на 13%. Рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови в начале терапии эзомепразолом и при ее прекращении.

### *Вориконазол*

Применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) вызывало рост  $C_{max}$  и AUC<sub>т</sub> вориконазола (субстрата CYP2C19) на 15% и 41% соответственно.

### *Цилостазол*

Омепразол, как и эзомепразол, является ингибитором CYP2C19. У здоровых добровольцев в процессе перекрестного исследования применение омепразола в дозе 40 мг приводило к росту  $C_{max}$  и AUC цилостазола соответственно на 18% и

26%, а одного из его активных метаболитов – на 29% и 69% соответственно.

### *Цизаприд*

Сопутствующий пероральный прием 40 мг эзомепразола и цизаприда у здоровых добровольцев приводил к увеличению AUC на 32%, а период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) – на 31%, но значительного повышения  $C_{max}$  цизаприда в плазме крови отмечено не было. Небольшое удлинение интервала QTc, что отмечалось при применении цизаприда отдельно, не увеличивалось при применении цизаприда в комбинации с эзомепразолом.

### *Варфарин*

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

### *Клопидогрель*

Результаты оценки фармакокинетического (ФК)/фармакодинамического (ФД) взаимодействия между клопидогрелем (нагрузочная доза – 300 мг/поддерживающая доза 75 мг/сут) и эзомепразолом (перорально 40 мг/сут), полученные во время проведения исследований с участием здоровых добровольцев. 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 клопидогрель применялся вместе с эзомепразолом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в фиксированной комбинации доз (20 мг + 81 мг соответственно) по сравнению с применением клопидогреля в виде монотерапии, отмечалось снижение экспозиции активного метаболита на 00%. Однако максимальные уровни ингибирования (индуцированной АДФ) агрегации тромбоцитов у этих лиц были одинаковыми в группе применения клопидогреля как монотерапии и в группе применения клопидогреля вместе с эзомепразолом и АСК. В наблюдательных и клинических исследованиях получены противоречивые данные по клиническим аспектам ФК/ФД взаимодействия эзомепразола относительно основных

сердечно-сосудистых явлений. В качестве меры предосторожности одновременного применения эзомепразола и клопидогреля необходимо избегать.

Тестируемые лекарственные средства без клинически значимого взаимодействия

#### *Амоксициллин или хинидин*

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

#### *Напроксен или рофекоксиб*

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

#### *Воздействие других лекарственных средств на фармакокинетику эзомепразола*

Эзомепразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4. Сопутствующее пероральное применение эзомепразола и ингибитора CYP3A4 кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) приводило к удвоению AUC эзомепразола. Сопутствующее применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к увеличению экспозиции эзомепразола более чем вдвое. Ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол увеличивал AUC эзомепразола на 280%.

Коррекция дозы эзомепразола не всегда необходима в таких ситуациях. Однако она может быть необходима для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и в случаях, когда показано длительное лечение.

#### *Лекарственные средства, индуцирующие активность CYP2C19 и/или CYP3A4*

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

#### Дети

Исследования врачебного взаимодействия проводились только с участием взрослых.

#### **Особенности применения**

В случае любых тревожных симптомов (например, значительное непредсказуемое снижение массы тела, периодическая рвота, дисфагия,

гематемезис или молота) и при подозрении на язву желудка или при его наличии следует исключить злокачественное заболевание, поскольку эзомепразол может скрывать симптомы и задерживать диагноз.

### *Желудочно-кишечные инфекции*

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

### *Всасывание витамина B12*

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

### *Гипомагниемия*

Случаи тяжелой гипомагниемии отмечались у пациентов, принимавших ИПП, таких как эзомепразол, в течение не менее трех месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Гипомагниемия может иметь серьезные проявления, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но их развитие может быть постепенным и оставаться незамеченным. У большинства пациентов с гипомагниемией состояние улучшалось после заместительной терапии магнием и прекращения применения ИПП.

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

### *Риск возникновения переломов*

ИПП, особенно при применении в высоких дозах и в течение длительного периода (>1 года), могут несколько повышать риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пациентов пожилого возраста или с другими факторами риска. Результаты обзорных исследований свидетельствуют, что ИПП могут повышать общий риск переломов на 10–40%. В некоторой степени это повышение может быть обусловлено другими факторами риска. Пациентам, угрожающим риском остеопороза, следует лечить в соответствии с

действующими клиническими рекомендациями, также им следует получать должное количество витамина D и кальция.

### *Подострая кожная красная волчанка*

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

### *Комбинация с другими лекарственными средствами*

Не рекомендуется применять эзомепразол одновременно с атазанавиром (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). Если применение комбинации атазанавира с ИПП считается обязательным, рекомендуется внимательно наблюдать за пациентом и повысить дозу атазанавира до 400 мг в сочетании со 100 мг ритонавира; дозу эзомепразола 20 мг не следует превышать.

Эзомепразол – ингибитор CYP2C19. В начале и конце терапии эзомепразолом следует учитывать возможность взаимодействия с препаратами, метаболизируемыми CYP2C19. Отмечено взаимодействие между клопидогрелем и омепразолом (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). Клиническая значимость этого взаимодействия точно не определена. В качестве меры предосторожности не рекомендуется одновременно применять эзомепразол и клопидогрель.

### *Воздействие на результаты лабораторных анализов*

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

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль/дозу натрия, т.е. практически свободно от натрия.

### **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.

Зафиксированы такие нежелательные реакции, как головокружение (нечасто) и нечеткость зрения (нечасто) (см. «Побочные реакции»). Если такие нарушения наблюдаются, пациентам не следует управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Данные по применению эзомепразола в период беременности ограничены. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на эмбриофетальное развитие. Данные исследований рацемической смеси у животных не свидетельствуют о непосредственном или опосредованном вредном влиянии на беременность, роды или послеродовое развитие. Назначать Эзому беременным женщинам следует с осторожностью.

Умеренное количество данных по беременным женщинам (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 опосредованного вредного действия препарата на репродуктивную функцию за счет его токсического воздействия.

#### *Период кормления грудью*

Неизвестно, проникает ли эзомепразол в грудное молоко. Исследований с участием кормящих грудью женщин не проводилось. Эзомепразол не следует применять в период кормления грудью.

#### *Фертильность*

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

### **Способ применения и дозы**

#### Дозировка

##### *Взрослые*

Антисекреторная терапия в случае, когда невозможно применять пероральный путь введения

Пациентам, которые не могут принимать препарат перорально, можно вводить препарат парентерально в дозе 20–40 мг 1 раз в сутки. Доза для пациентов с рефлюксным эзофагитом составляет 40 мг 1 раз в сутки. Доза для пациентов, получающих симптоматическое лечение рефлюксной болезни, составляет 20 мг 1 раз в сутки.

При лечении язв желудка, обусловленных применением НПВС, обычная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Для предотвращения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных терапией НПВС, пациентам группы риска назначают лекарственное средство в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

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

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

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

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

### *Способ применения*

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

### Инъекции

#### *Доза 40 мг*

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

#### *Доза 20 мг*

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

### Инфузии

#### *Доза 40 мг*

Восстановленный раствор вводят посредством внутривенной инфузии продолжительностью 10-30 минут.

#### *Доза 20 мг*

Половину восстановленного раствора вводят посредством внутривенной инфузии продолжительностью 10-30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

#### *Болюсная доза 80 мг*

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

#### *Доза 8 мг/час*

Восстановленный раствор вводят в виде длительной внутривенной инфузии в течение 71,5 ч (рассчитана скорость инфузии 8 мг/час).

### Пациенты особых групп

#### *Нарушение функции почек*

Для пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы не необходима. Поскольку опыт применения препарата с тяжелой почечной недостаточностью ограничен, таких пациентов следует лечить с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *Нарушение функции печени*

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

кровоточащие язвы: пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется; пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени после введения начальной болюсной дозы эзомепразола для инфузий 80 мг дальнейшее введение препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью 4 мг/час в течение 71,5 ч может

быть достаточным (см. раздел Фармакокинетика).

### Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

### Дети

#### *Дозировка*

#### Дети в возрасте 1-18 лет

Как средство подавления желудочной секреции в случае, когда пероральный прием препарата невозможен

Пациентам, которые не могут принимать перорально, в рамках периода полного лечения ГЭРБ можно вводить препарат парентерально 1 раз в сутки (дозы указаны в таблице 2).

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

Рекомендуемые дозы эзомепразола для внутривенного введения

Таблица 2

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

12-18 лет	40 мг один раз в сутки	20 мг 1 раз в сутки
-----------	------------------------	---------------------

### Способ применения

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

### Инъекции

#### *Доза 40 мг*

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

#### *Доза 20 мг*

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

#### *Доза 10 мг*

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

### Инфузии

#### *Доза 40 мг*

Восстановленный раствор вводят посредством внутривенной инфузии продолжительностью 10-30 минут.

#### *Доза 20 мг*

Половину восстановленного раствора вводят посредством внутривенной инфузии продолжительностью 10-30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

#### *Доза 10 мг*

Четверть восстановленного раствора вводят посредством внутривенной инфузии продолжительностью 10-30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

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

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

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

### *Раствор для инъекций по 40 мг*

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

Восстановленный раствор для инъекций прозрачен и бесцветен или немного желтоватого цвета.

### *Раствор для инфузий по 40 мг*

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

### *Раствор для инфузий по 80 мг*

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

Восстановленный раствор для инфузий прозрачен и бесцветен или немного желтоватого цвета.

## **Дети**

Применяют детям старше 1 года как средство для антисекреторной терапии в случае, когда пероральный прием препарата невозможен.

## **Передозировка**

Опыт преднамеренной передозировки в настоящее время очень ограничен. Симптомами, возникающими в результате перорального приема дозы 280 мг, были проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и слабость. Разовый пероральный прием 80 мг эзомепразола и введение 308 мг эзомепразола в

течение 24 ч последствий не вызывали. Специфический антидот неизвестен. Эзомепразол значительно связывается с белками плазмы крови и поэтому плохо выводится с помощью диализа. Как и в случае любой передозировки, следует предоставить симптоматическое лечение и принять общие поддерживающие меры.

## **Побочные реакции**

### *Резюме профиля безопасности*

Среди нежелательных реакций, которые чаще всего встречаются во время проведения клинических исследований (а также в период послерегистрационного применения препарата), отмечаются головные боли, боли в животе, диарея и тошнота. Кроме того, профиль безопасности применения препарата одинаков для различных лекарственных форм препарата, показаний для назначения лечения, возрастных групп и популяций пациентов. Дозозависимых нежелательных реакций обнаружено не было.

### *Список нежелательных реакций в виде таблицы*

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

Таблица 3

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 анафилактические реакции/шок
Со стороны метаболизма и питания	Нечасто	Периферический отек
	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, парестезия, сонливость
	Редко	Нарушение вкуса
Со стороны органов зрения	Нечасто	Нечеткое зрение
Со стороны органов слуха и равновесия	Нечасто	Вертиго
Со стороны дыхательной системы	Редко	Бронхоспазм

Со стороны пищеварительного тракта	Часто	Боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, железистые полипы дна желудка (доброкачественные)
	Нечасто	Сухость во рту
	Редко	Стоматит, желудочно-кишечный кандидоз
	Частота неизвестна	Микроскопический колит
Со стороны гепатобилиарной системы	Нечасто	Повышение уровня печеночных ферментов
	Редко	Гепатит, с желтухой или без нее
	Очень редко	Печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с предварительно имеющейся болезнью печени
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Реакции в месте ввода*
	Нечасто	Дерматит, зуд, сыпь, крапивница
	Редко	Алопеция, фоточувствительность
	Очень редко	Полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
	Частота неизвестна	Подострая кожная красная волчанка (см. раздел «Особенности применения»)

Со стороны костно-мязевой системы	Нечасто	Перелом бедра, запястья или позвоночника (см. раздел «Особенности применения»)
	Редко	Артралгия, миалгия
	Очень редко	Мышечная слабость
Со стороны мочевыделительной системы	Очень редко	Интерстициальный нефрит (у некоторых пациентов одновременно сообщалось о почечной недостаточности)
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Гинекомастия
Общие расстройства и реакции в месте введения	Редко	Недомогание, усиленное потоотделение

\* - Реакции в месте введения наблюдались преимущественно в исследовании с применением высоких доз в течение 3 суток (72 ч). В программе доклинического исследования препарата эзомепразол для внутривенного применения не наблюдалось раздражение сосудов, однако была замечена незначительная реакция воспаления ткани в области подкожной (околососудистой) инъекции. Результаты доклинического исследования указывали на то, что клиническое проявление раздражения ткани было связано с концентрацией.

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

### Сообщение о побочных реакциях

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

### Педиатрическая популяция

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

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

### Несовместимость

Данное лекарственное средство не следует применять с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

### **Упаковка**

По 1 флакону с препаратом в картонной упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Иммакул Лайфсайенсыз Приват Лимитед.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Поселок Тантевал, Ропар Роуд, Налагарх, округ Солан, 174101, Индия.

### **Источник инструкции**

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