

## **ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА**

### **НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эзомепразол САНДОЗ® 20 мг, 40 мг  
Кишечнорастворимые таблетки

### **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ**

ЭЗОМЕПРАЗОЛ/ESOMEPRAZOLE

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Кишечнорастворимые таблетки

### **СОСТАВ**

Каждая таблетка содержит 20 мг или 40 мг эзомепразола (в форме магния дигидрата).

*Вспомогательные вещества: ядро:* сахароза, кукурузный крахмал, глюкоза жидкая, гипролоза, повидон, тальк, титана диоксид (E 171), метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер, глицерил моностеарат, пропиленгликоль, стеариновая кислота, полисорбат 80, симетикон, целлюлоза микрокристаллическая, макрогол 6000, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; *оболочка:* гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (E 171), тальк, железа оксид красный (E 172), *только для дозировки 20 мг — железа оксид желтый (E 172).*

### **ОПИСАНИЕ**

Эзомепразол Сандоз 20 мг: светло-розовые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эзомепразол Сандоз 40 мг: розовые овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон. Таблетку можно делить на две равные части.

### **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Препараты для лечения нарушений кислотности, пептических язв и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ингибитор протонного насоса. Код АТХ: А02ВС05.

### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **Фармакодинамика**

Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию хлористоводородной кислоты желудка путем специфического ингибирования протонного насоса в париетальных клетках. S- и R-изомеры омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

Эзомепразол является слабым основанием, накапливается в секреторных канальцах париетальных клеток в кислой среде желудка, где активируется и ингибирует протонный насос — фермент  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазу, подавляя как базальную, так и стимулированную секрецию хлористоводородной кислоты.

Действие эзомепразола развивается в течение одного часа после перорального приема 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме в течение 5 дней в дозе 20 мг один раз в сутки средняя максимальная концентрация хлористоводородной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90 %.

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 язвой 12-перстной кишки после одной недели эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии антисекреторными препаратами для заживления язвы и устранения симптомов.

Эзомепразол снижает частоту повторных кровотечений у пациентов с подтвержденным эндоскопически кровотечением из пептической язвы.

Во время лечения антисекреторными препаратами уровень гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. В связи с уменьшением кислотности желудочного сока возрастает уровень хромогранина А (СgА), что может осложнять диагностику нейроэндокринных опухолей. Ингибиторы протонного насоса необходимо отменить за 5–14 дней до проведения измерений СgА. Это требуется для того, чтобы уровни СgА, возможно сомнительно повышенные в результате лечения ингибиторами протонного насоса, вернулись к референтным значениям.

У взрослых и детей, длительно получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных (ЭХП) клеток, вероятно, связанное с повышением уровня гастрина в плазме. Клиническое значение этого эффекта не установлено.

При длительном применении чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Кисты являются доброкачественными и носят обратимый характер.

При снижении кислотности желудочного сока возрастает содержание бактерий, в норме присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение ингибиторами протонного насоса может сопровождаться небольшим повышением риска инфекций желудочно-кишечного тракта, вызванных *Salmonella*, *Campylobacter*, а у пациентов, находящихся на стационарном лечении, также инфекций, вызванных *Clostridium difficile*.

Эзомепразол более эффективен в отношении заживления язв желудка (в сравнении с ранитидином) и в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки (в сравнении с плацебо) у пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

### **Фармакокинетика**

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального приема применяют таблетки из гранул с оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока. Превращение в R-изомер в условиях *in vivo* незначительно. Абсорбция эзомепразола быстрая, время достижения максимальной концентрации в плазме ( $t_{max}$ ) — 1–2 часа. Абсолютная биодоступность составляет 64 % после приема 40 мг препарата и повышается до 89 % после повторного приема один раз в сутки. Для дозы 20 мг значения составили 50 % и 68 % соответственно. Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составил 0,22 л/кг. Связь с белками плазмы — 97 %.

Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола, но не влияет существенно на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

Эзомепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP). Основная часть эзомепразола метаболизируется с помощью полиморфной изоформы CYP2C19. Метаболизм оставшейся части осуществляется другой специфической изоформой CYP3A4; при этом образуется сульфон эзомепразола — основной метаболит, определяемый в плазме.

Далее приводятся параметры, отражающие фармакокинетику у лиц с активным изоферментом CYP2C19 (лиц с быстрым метаболизмом).

У пациентов с активным изоферментом CYP2C19 системный клиренс равен 17 л/ч после однократного приема и 9 л/ч — после многократного приема.  $T_{1/2}$  — 1,3 ч при многократном приеме в режиме дозирования один раз в сутки. Фармакокинетика эзомепразола изучалась для доз до 40 мг, принимаемых два раза в сутки. Площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) возрастает на фоне многократного приема. 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 хлористоводородной кислоты в желудке. При пероральном применении до 80 % принятой дозы выводится с мочой в виде метаболитов (менее 1 % — в неизменном виде), остальное количество выводится с калом.

### **Особые группы пациентов**

Примерно у  $2,9 \pm 1,5$  % населения фермент CYP2C19 малоактивен (лица с медленным метаболизмом), и метаболизм эзомепразола осуществляется в основном ферментом CYP3A4. При повторном приеме 40 мг эзомепразола один раз в сутки средняя AUC у лиц с медленным метаболизмом на 100 % превышает таковую у пациентов с активным метаболизмом посредством фермента CYP2C19 (лиц с быстрым метаболизмом). Средние значения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) в плазме у пациентов с неактивным метаболизмом повышены приблизительно на 60 %. Указанные особенности не влияют на дозирование 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 повторном приеме препарата один раз в сутки различий в фармакокинетики у мужчин и женщин не отмечается. Указанные особенности не влияют на дозирование эзомепразола.

Метаболизм эзомепразола у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени может быть нарушен. При тяжелом нарушении функции печени скорость метаболизма снижена, поэтому максимальная суточная доза препарата у таких пациентов не должна превышать 20 мг.

Изменения метаболизма эзомепразола у пациентов с нарушением функции почек не ожидаются.

У детей в возрасте 12–18 лет AUC и  $t_{max}$  сходны с таковыми у взрослых.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

### Взрослые

#### **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

- лечение эрозивного рефлюксного эзофагита;

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

**В комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами для эрадикации *Helicobacter pylori* и**

- заживления язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*, и
- профилактики рецидива пептической язвы, вызванной *Helicobacter pylori*.

**Пациенты, длительно принимающие НПВП**

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

**Длительное поддерживающее лечение после внутривенной профилактики повторных кровотечений из пептических язв**

**Лечение синдрома Золлингера — Эллисона**

Подростки старше 12 лет

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

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

**Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*, в сочетании с антибиотиками**

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Гиперчувствительность к действующему веществу (эзомепразолу), замещенным бензимидазолам или вспомогательным веществам препарата.
- Совместное применение с нелфинавиром.

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ**

Клинических данных о применении эзомепразола во время беременности недостаточно. Данные эпидемиологических исследований, полученные при наблюдении большого числа беременностей, во время которых применялась рацемическая смесь омепразола, не свидетельствуют о токсичности для плода и пороках развития. Умеренное количество данных, полученных при использовании эзомепразола во время беременности (300–1000 исходов беременностей), свидетельствует об отсутствии токсичности, вызывающей пороки развития, или токсичности для плода/новорожденного.

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного влияния эзомепразола на развитие эмбриона/плода, а также на репродуктивную систему.

При назначении препарата беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

Неизвестно, выделяется ли эзомепразол или его метаболиты в грудное молоко человека.

Данных о влиянии эзомепразола на новорожденных/младенцев недостаточно. В период грудного вскармливания препарат применять не следует.

## **ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

Для приема внутрь.

Таблетку проглатывают целиком, не разжевывая и не разламывая, и запивают жидкостью.

Для пациентов, испытывающих трудности при глотании, таблетку размешивают до распада в половине стакана негазированной воды (не следует использовать другие жидкости, т. к. они могут разрушить кишечнорастворимую оболочку микрогранул).

Взвесь микрогранул выпивают немедленно или в течение 15 минут. Затем снова наполняют стакан наполовину, размешивают остатки и выпивают. Микрогранулы нельзя

разжевывать или дробить.

Для пациентов, неспособных глотать, таблетку размешивают в негазированной воде и вводят взвесь через желудочный зонд. Важно, чтобы выбранные шприц и зонд были тщательно протестированы. Указания по подготовке и введению препарата через желудочный зонд приведены в данном разделе ниже.

#### Взрослые и подростки старше 12 лет

##### **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)**

- Лечение эрозивного рефлюксного эзофагита: 40 мг один раз в сутки в течение 4 недель. Если после первого курса заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы, рекомендуется дополнительный 4-недельный курс лечения.
- Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива: 20 мг один раз в сутки.
- Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: 20 мг один раз в сутки пациентам без эзофагита. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После исчезновения симптомов для их дальнейшей профилактики принимают 20 мг один раз в сутки. Взрослым после устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата «по необходимости», т. е. принимать эзомепразол по 20 мг один раз в сутки при возобновлении симптомов. Пациентам, принимающим НПВП и относящимся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме «по необходимости».

#### Взрослые

##### **В комбинации с соответствующими антибактериальными препаратами для эрадикации *Helicobacter pylori* и**

- заживления язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*, и
- профилактики рецидива пептических язв, вызванных *Helicobacter pylori*: 20 мг эзомепразола с 1 г амоксициллина и 500 мг кларитромицина, все два раза в сутки в течение 7 дней.

##### **Пациенты, требующие продолжительной терапии НПВП**

- Заживление язвы желудка, связанной с терапией НПВП: обычная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Продолжительность лечения — 4–8 недель.
- Профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с терапией НПВП у пациентов из группы риска: 20 мг один раз в сутки.

**Длительное поддерживающее лечение после внутривенной профилактики повторных кровотечений из пептических язв:** 40 мг один раз в сутки на протяжении 4 недель после внутривенной профилактики повторных кровотечений из пептических язв.

##### **Синдром Золлингера-Эллисона**

Рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг эзомепразола два раза в сутки. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Имеющиеся клинические данные показывают, что у большинства пациентов лечение проводится дозами от 80 мг до 160 мг эзомепразола в сутки. Суточные дозы выше 80 мг разбивают на два приема.

#### Подростки старше 12 лет

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

При выборе режима комбинированной терапии опираются на общепризнанные национальные, региональные или местные рекомендации по антибиотикотерапии, продолжительности лечения (в среднем 7 дней, в отдельных случаях до 14 дней) и резистентности микроорганизмов. Лечение проводится под контролем врача.

Рекомендации по дозированию:

Масса тела 30–40 кг: эзомепразол 20 мг, амоксициллин 750 мг и кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела совместно 2 раза в сутки в течение 1 недели.

Масса тела > 40 кг: эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг совместно 2 раза в сутки в течение 1 недели.

### **Дети младше 12 лет**

Препарат не следует использовать у детей младше 12 лет, поскольку данных о его применении в данной группе пациентов не имеется.

### **Нарушение функции почек**

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. При тяжелой почечной недостаточности препарат следует назначать с осторожностью (из-за ограниченного опыта применения).

### **Нарушение функции печени**

Пациентам с легким и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции печени максимальная доза эзомепразола не должна превышать 20 мг.

### **Пожилые пациенты**

Коррекция дозы не требуется.

### **Введение препарата через желудочный зонд**

1. Поместите таблетку в шприц и заполните шприц 25 мл воды и приблизительно 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл питьевой воды для того, чтобы предотвратить засорение зонда микрогранулами таблетки.
2. Немедленно начните встряхивание шприца и продолжайте его в течение примерно двух минут для растворения таблетки.
3. Держите шприц наконечником вверх и убедитесь, что наконечник не засорился.
4. Введите наконечник шприца в зонд, продолжая удерживать его 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 взболтайте (шприц должен удерживаться наконечником вверх во избежание засорения наконечника).
6. Переверните шприц наконечником вниз и введите еще 5–10 мл препарата в зонд. Повторяйте данную операцию до опорожнения шприца.
7. Если в шприце осталась часть препарата, заполните шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторите операции, описанные в пункте 5. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

В клинических исследованиях (а также в ходе пострегистрационного наблюдения) как самые частые побочные эффекты отмечены головная боль, боль в животе, диарея и тошнота. Кроме того, профиль безопасности подобен для различных лекарственных форм, показаний к применению, возрастных групп и популяций пациентов. Дозозависимых побочных эффектов

не выявлено.

Побочные эффекты классифицированы в соответствии с категориями частоты встречаемости MedDRA (очень часто  $\geq 1/10$ ; часто от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечасто от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ; редко от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ; очень редко  $< 1/10\ 000$ , частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)).

### **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы**

*Редко:* лейкопения, тромбоцитопения.

*Очень редко:* агранулоцитоз, панцитопения.

### **Нарушения со стороны иммунной системы**

*Редко:* реакции повышенной чувствительности, например, повышенная температура, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/шок.

### **Нарушения со стороны обмена веществ и питания**

*Нечасто:* периферический отек.

*Редко:* гипонатриемия.

*Частота*

*неизвестна:* гипомагниемия; тяжелая гипомагниемия может коррелировать с гипокальциемией. Гипомагниемия может также сочетаться с гипокалиемией.

### **Нарушения психики**

*Нечасто:* бессонница.

*Редко:* возбуждение, спутанность сознания, депрессия.

*Очень редко:* агрессия, галлюцинации.

### **Нарушения со стороны нервной системы**

*Часто:* головная боль.

*Нечасто:* головокружение, парестезия, сонливость.

*Редко:* нарушения вкуса.

### **Нарушения со стороны органа зрения**

*Редко:* неясность зрения.

### **Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта**

*Нечасто:* вестибулярное головокружение.

### **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения**

*Редко:* бронхоспазм.

### **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**

*Часто:* боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, полипы желез дна желудка (доброкачественные).

*Нечасто:* сухость во рту.

*Редко:* стоматит, желудочно-кишечные кандидозы.

*Частота*

*неизвестна:* микроскопический колит.

### **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей**

*Нечасто:* повышенный уровень ферментов печени.

*Редко:* гепатит с желтухой или без нее.

*Очень редко:* печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с болезнью печени в анамнезе.

### **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**

*Нечасто:* дерматит, зуд, сыпь, крапивница.

*Редко:* алопеция, фоточувствительность.

*Очень редко:* мультиформная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Частота*

*неизвестна:* подострая кожная красная волчанка (см. «Особые указания и предосторожности при применении»).

### **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани**

*Нечасто:* перелом бедра, костей запястья или позвоночника (см. «Особые указания и предосторожности при применении»).

*Редко:* артралгия, миалгия.

*Очень редко:* мышечная слабость.

### **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей**

*Очень редко:* интерстициальный нефрит, в отдельных случаях в сочетании с терминальной почечной недостаточностью.

### **Нарушения со стороны половых органов и молочной железы**

*Очень редко:* гинекомастия.

### **Общие расстройства и нарушения в месте введения**

*Редко:* недомогание, повышенная потливость.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки. Прием эзомепразола в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Разовый прием эзомепразола в дозе 80 мг не вызывал каких-либо отрицательных последствий.

Специфический антидот неизвестен. Эзомепразол связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Имеются сообщения о взаимодействии омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы. Клиническое значение и механизмы данных взаимодействий не всегда известны. Повышение pH желудочного сока во время лечения омепразолом может изменить абсорбцию ингибиторов протеазы. Другие возможные механизмы взаимодействия связаны с ингибированием CYP2C19. При приеме совместно с омепразолом было отмечено снижение сывороточного уровня атазанавира и нелфинавира; сочетанное применение не рекомендуется.

Одновременное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) и атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг у здоровых добровольцев приводило к существенному снижению экспозиции атазанавира (примерно 75 % снижение AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub>). Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияния омепразола на экспозицию атазанавира. Одновременное применение омепразола (20 мг один раз в сутки) с атазанавиром 400 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к снижению экспозиции атазанавира примерно на 30 % по сравнению с экспозицией,

наблюдаемой при применении атазанавира 300 мг/ритонавира 100 мг ежедневно без омепразола 20 мг один раз в сутки. Совместное назначение омепразола (40 мг один раз в сутки) снижало средние показатели AUC,  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$  нелфинавира на 36–39 %, а средние показатели AUC,  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$  фармакологически активного метаболита M8 — на 75–92 %. Поскольку омепразол и эзомепразол обладают схожими фармакодинамическими эффектами и фармакокинетическими свойствами, назначать эзомепразол одновременно с атазанавиром не рекомендуется (см. «Особые указания и предосторожности при применении»), а применение эзомепразола одновременно с нелфинавиром противопоказано (см. «Противопоказания» и «Особые указания и предосторожности при применении»).

Во время сочетанного применения с омепразолом (40 мг один раз в сутки) было отмечено повышение сывороточного уровня (80–100 %) саквинавира (при сочетанном применении с ритонавиром). Омепразол в дозе 20 мг один раз в сутки не оказывал влияния на экспозицию дарунавира (в сочетании с ритонавиром) и ампренавира (в сочетании с ритонавиром), а в дозе 40 мг один раз в сутки — на экспозицию лопинавира (в сочетании с ритонавиром).

При сочетанном применении метотрексата с ИПН у некоторых пациентов отмечалось повышение уровня метотрексата. При применении метотрексата в высоких дозах может потребоваться временное прекращение приема эзомепразола.

Совместное применение эзомепразола и такролимуса повышает сывороточный уровень последнего. Требуется усиленный мониторинг концентраций такролимуса и почечной функции (клиренса креатинина), дозу такролимуса при необходимости корректируют.

Подавление желудочной кислоты во время лечения эзомепразолом и другими ИПН может увеличивать или уменьшать всасывание лекарственных средств, абсорбция которых зависит от pH желудочного сока. Как и при применении других лекарственных препаратов, снижающих желудочную кислотность, во время лечения эзомепразолом всасывание лекарственных средств, таких как кетоконазол, итраконазол и эрлотиниб, может уменьшаться, а всасывание дигоксина — увеличиваться.

Сочетанное введение омепразола (20 мг в сутки) и дигоксина у здоровых испытуемых повышало биодоступность дигоксина на 10 % (у двух из десяти испытуемых — до 30 %). Токсичность дигоксина отмечалась редко. Тем не менее, при применении эзомепразола в высоких дозах у пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность. В таких случаях необходимо усилить терапевтический лекарственный мониторинг дигоксина.

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 — фермент, принимающий основное участие в его метаболизме. Использование эзомепразола в комбинации с диазепамом, циталопрамом, имипрамином, кломипрамином, фенитоином и другими субстратами CYP2C19 может привести к повышению их концентрации в плазме и потребовать снижения дозы. Это особенно важно учитывать при назначении эзомепразола для лечения «по необходимости». При совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама на 45 % снижается клиренс диазепама, субстрата CYP2C19. В плазме больных эпилепсией минимальные концентрации фенитоина повышаются на 13 % при его сочетании с 40 мг эзомепразола. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене.

Омепразол (40 мг один раз в сутки) увеличивал  $C_{\max}$  и  $AUC_T$  вориконазола (субстрат CYP2C19) на 15 % и 41 % соответственно.

Омепразол, так же как эзомепразол, действует как ингибитор CYP2C19. Омепразол в дозе 40 мг в перекрестном исследовании с участием здоровых испытуемых повышал  $C_{max}$  и AUC цилостазола на 18 % и 26 % соответственно, а одного из его активных метаболитов — на 29 % и 69 % соответственно.

Одновременный прием 40 мг эзомепразола с цизапридом у здоровых добровольцев приводил к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда: AUC — на 32 % и  $t_{1/2}$  — на 31 %, однако концентрации цизаприда в плазме при этом значительно не менялись. При применении цизаприда в комбинации с эзомепразолом дальнейшего удлинения интервала QT<sub>c</sub>, отмечаемого при приеме одного цизаприда, не наблюдалось.

В ходе клинического исследования сопутствующее назначение 40 мг эзомепразола пациентам, получавшим варфарин, не нарушало время коагуляции. Однако в пострегистрационном наблюдении было получено несколько отдельных сообщений о клинически значимых случаях повышения МНО (международного нормализованного отношения) при совместном применении препаратов. При назначении и завершении одновременной терапии эзомепразолом и варфарином (или другими производными кумарина) рекомендуется мониторинг.

Было показано наличие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут внутрь), которые проявлялись снижением экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40 % и уменьшением максимальной степени подавления агрегации тромбоцитов (АДФ-индуцированной) в среднем на 14 %.

Терапия клопидогрелом и комбинированным препаратом эзомепразол 20 мг + АСК 81 мг в сравнении с монотерапией клопидогрелом сопровождалась уменьшением экспозиции активного метаболита клопидогрела почти на 40 %. Однако максимальная степень подавления агрегации тромбоцитов (АДФ-индуцированной) была одинаковой как при комбинированной терапии (клопидогрел + эзомепразол + АСК), так и при монотерапии клопидогрелом.

В ходе наблюдательных и клинических исследований были получены противоречивые данные о клинических последствиях этого фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия с точки зрения серьезных сердечно-сосудистых явлений. В качестве меры предосторожности следует воздержаться от совместного применения клопидогрела и эзомепразола.

Эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина или хинидина.

При одновременном применении эзомепразола с напроксеном и рофекоксибом не выявили каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

В метаболизме эзомепразола принимают участие CYP2C19 и CYP3A4. Сопутствующее применение эзомепразола и ингибитора CYP3A4 кларитромицина (500 мг два раза в сутки) приводило к удвоению экспозиции (AUC) эзомепразола. Сопутствующее применение эзомепразола и ингибитора обеих изоформ CYP2C19 и CYP3A4 может более чем вдвое увеличить экспозицию эзомепразола. Вориконазол, ингибитор CYP2C19 и CYP3A4, увеличивал значение AUC<sub>τ</sub> омепразола на 280 %. Коррекция дозы эзомепразола в подобных случаях обычно не требуется, но ее необходимо рассмотреть у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном лечении.

Препараты, индуцирующие CYP2C19 или CYP3A4, или и тот, и другой (такие как рифампицин и зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]), способны приводить к снижению уровня эзомепразола в сыворотке крови за счет повышения метаболизма эзомепразола.

Все исследования взаимодействия эзомепразола с другими лекарственными веществами проводились с участием только взрослых пациентов.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ**

При наличии любыхстораживающих симптомов (значительной спонтанной потери массы тела, частой рвоты, дисфагии, рвоты с кровью или мелены), а также язвы желудка (или подозрении на нее) следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку лечение препаратом Эзомепразол Сандоз может сглаживать симптоматику и задерживать постановку правильного диагноза.

Пациенты, проходящие длительное лечение (особенно более 1 года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.

Пациенты, получающие лечение в режиме «по необходимости», должны знать о потребности обращения к врачу в случае изменения характера симптомов.

При назначении препарата Эзомепразол Сандоз для эрадикации *Helicobacter pylori* нужно учитывать возможные взаимодействия всех компонентов комбинированной тройной терапии. Кларитромицин является сильным ингибитором CYP3A4, поэтому противопоказания и взаимодействия кларитромицина должны учитываться, если тройная комбинированная терапия используется у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные средства, метаболизируемые с помощью изофермента CYP3A4, такие как цизаприд.

Лечение ингибиторами протонного насоса может приводить к незначительному увеличению риска желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella* и *Campylobacter*. Эзомепразол способен снижать всасывание витамина B12 (цианокобаламина), что связано с гипо- или ахлоргидрией. Это следует учитывать при долгосрочной терапии пациентов со сниженными запасами витамина B12 или факторами риска снижения его всасывания.

При длительном приеме препарата Эзомепразол Сандоз возможны выраженные проявления гипомagneмии, такие как утомляемость, тетания, бред, конвульсии, головокружение и желудочковая аритмия, но они могут начинаться исподволь и оставаться незамеченными. После заместительной терапии препаратами магния и прекращения приема ИПН проявления гипомagneмии у большинства пациентов уменьшаются. При необходимости длительного лечения или приема ИПН в сочетании с дигоксином либо препаратами, способными вызвать гипомagneмию (например, диуретиками), следует рассмотреть вопрос об измерении уровня магния перед началом и периодически во время лечения ИПН.

ИПН в больших дозах и при длительном приеме (> 1 года) способны несколько увеличить риск перелома бедра, костей запястья и позвоночника, особенно в пожилом возрасте или при наличии других известных факторов риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Им необходимо обеспечить достаточное поступление в организм витамина D и кальция.

Совместное применение препарата Эзомепразол Сандоз с атазанавиром не рекомендуется. Если врач полагает, что комбинированное лечение атазанавиром и ИПН необходимо, то

при увеличении дозы атазанавира до 400 мг в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг рекомендуется тщательное клиническое наблюдение; дозу эзомепразола в 20 мг превышать не следует.

В начале и после завершения лечения препаратом Эзомепразол Сандоз необходимо учитывать вероятность взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися при участии CYP2C19. Установлено взаимодействие между клопидогрелом и эзомепразолом (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Его клиническая значимость неясна. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогрела.

В связи с колебаниями концентрации эзомепразола в плазме, при назначении препарата Эзомепразол Сандоз для лечения «по необходимости» следует учитывать последствия взаимодействия с другими препаратами (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Повышение уровня хромогранина А (CgA) может повлиять на результаты обследования на нейроэндокринные опухоли. Чтобы избежать этого, лечение препаратом Эзомепразол Сандоз должно быть приостановлено по крайней мере за пять дней до определения уровня CgA (см. «Фармакодинамика»). Если первое измерение выявляет, что уровни CgA и гастрина не вернулись к референтным, анализ необходимо повторить через 14 дней после прекращения лечения ингибитором протонного насоса.

Применение ингибиторов протонного насоса связывают с крайне редкими случаями подострой кожной красной волчанки (ПККВ). Если появляются очаги поражения, особенно на участках кожи, подверженных воздействию солнца, и если это сопровождается артралгией, необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью, и врач должен рассмотреть отмену эзомепразола. Если ранее при применении ингибиторов протонного насоса возникала ПККВ, то при применении других ингибиторов протонного насоса риск развития ПККВ повышается.

Данный препарат содержит **глюкозу и сахарозу**, поэтому его не должны принимать пациенты с такими редкими нарушениями, как непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**

Отмечено небольшое влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщали о таких побочных реакциях, как головокружение (нечасто) и нечеткое зрение (редко). При наличии такого влияния пациенты не должны управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

## **УПАКОВКА**

По 7 таблеток в Ал/Ал блистере.

По 14 или 28 таблеток в пачке вместе с инструкцией.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

## **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускается по рецепту.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

Произведено: Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Герике-Аллее 1, 39179 Барлебен, Германия.

**ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА**

Август 2017 г.