

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эзомепразол САНДОЗ® 20 мг, 40 мг

Кишечнорастворимые таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

МНН: эзомепразол/esomeprazole.

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

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Кишечнорастворимые таблетки

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

4.1 Показания к применению

Взрослые пациенты

Эзомепразол Сандоз 20 мг/40 мг показан для лечения следующих заболеваний:

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.

В сочетании с антибиотиками лечение язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

4.2 Дозы и способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не разламывая, и запивать 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 с микрогранулами 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. Инструкции по приготовлению и применению см. в разделе 6.6.

Взрослые и подростки старше 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- Лечение эрозивного рефлюксного эзофагита: 40 мг один раз в сутки в течение 4 недель. Рекомендуется дополнительный 4-недельный курс лечения в случае, когда после первого курса заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы.
- 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 в диапазоне 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	Дозирование
30-40 кг	Сочетание с двумя антибиотиками: Эзомепразол 20 мг, амоксициллин 750 мг и кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела совместно 2 раза в сутки в течение 1 недели.
>40 кг	Сочетание с двумя антибиотиками: Эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг совместно 2 раза в сутки в течение 1 недели.

Дети младше 12 лет

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

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Вследствие ограниченного опыта применения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел 5.2).

Нарушение функции печени

Пациентам с легким и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью максимальная доза эзомепразола не должна превышать 20 мг (см. раздел 5.2).

Пожилые пациенты

Пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу (эзомепразолу), замещенным бензимидазолам или вспомогательным веществам препарата, перечисленным в разделе 6.1.

Эзомепразол запрещается применять совместно с нелфинавиром (см. раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

При наличии любогостораживающего симптома (например, значительной внезапной потери веса, частой рвоты, дисфагии, рвоты с кровью или мелены), язвы желудка (или при подозрении на нее) следует исключить злокачественные образования, поскольку лечение

эзомепразолом может сглаживать симптомы и замедлять постановку диагноза.

Длительное лечение

Пациенты, проходящие длительное лечение (особенно те, кто получал лечение более одного года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.

Гипомагниемия

Тяжелая гипомагниемия была отмечена у пациентов, принимавших ингибиторы протонного насоса (ИПН) типа эзомепразола в течение не менее трех месяцев, при этом большинство из них принимали его в течение года. Возможны выраженные проявления гипомагниемии, такие как утомляемость, тетания, бред, конвульсии, головокружение и желудочковая аритмия, но они могут начинаться исподволь и оставаться незамеченными. В большинстве случаев после заместительной терапии препаратами магния и прекращения приема ИПН проявления гипомагниемии уменьшались. При необходимости длительного лечения или приема ИПН в сочетании с дигоксином либо с препаратами, способными вызвать гипомагниемия (например, диуретиками), следует рассмотреть вопрос об измерении уровня магния перед началом лечения ИПН и периодически во время лечения.

Риск переломов

Ингибиторы протонного насоса, особенно если они применяются в больших дозах и в течение длительного времени (> 1 года), способны немного увеличить риск перелома бедра, костей запястья и позвоночника, особенно в пожилом возрасте или при наличии других известных факторов риска. Наблюдательные исследования показали, что ингибиторы протонного насоса способны увеличивать общий риск переломов на 10–40 %. Отчасти это увеличение может быть связано с другими факторами 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.

Лечение в режиме «по необходимости»

Пациентов, получающих лечение в режиме «по необходимости», нужно проинструктировать об обращении к врачу в случае изменения характера симптомов.

Эрадикация *Helicobacter pylori*

При назначении эзомепразола для эрадикации *Helicobacter pylori* нужно учитывать возможные взаимодействия всех компонентов комбинированной тройной терапии. Кларитромицин является сильным ингибитором CYP3A4, потому 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.

Желудочно-кишечные инфекции

Лечение ингибиторами протонного насоса может приводить к незначительному увеличению риска желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella* и *Campylobacter* (см. раздел 5.1).

Комбинация с другими лекарственными средствами

Совместное применение эзомепразола с атазанавиром не рекомендуется (см. раздел 4.5). Если врач полагает, что комбинированное лечение атазанавиром и ингибитором протонной помпы необходимо, то при увеличении дозы атазанавира до 400 мг, ритонавира – до 100 мг рекомендуется тщательное клиническое наблюдение; дозу

эзомепразола в 20 мг превышать не следует.

Эзомепразол является ингибитором CYP2C19. В начале и после завершения лечения эзомепразолом необходимо учитывать вероятность взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися при участии CYP2C19. Установлено взаимодействие между клопидогрелем и эзомепразолом (см. раздел 4.5). Клиническая значимость этого взаимодействия неясна. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогрела.

При назначении препарата для лечения «по необходимости» следует учитывать взаимодействия с другими препаратами в связи с колебаниями концентрации эзомепразола в плазме (см. раздел 4.5).

Всасывание витамина В12

Эзомепразол, как и все лекарства, блокирующие кислоту, способен снижать всасывание витамина В12 (цианокобаламина), что связано с гипо- или ахлоргидрией. Это следует учитывать при долгосрочной терапии пациентов со сниженными запасами витамина В12 или факторами риска снижения его всасывания.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Повышение уровня хромогранина А (СgА) может повлиять на результаты обследования на нейроэндокринные опухоли. Чтобы избежать этого, лечение эзомепразолом должно быть приостановлено по крайней мере за пять дней до определения уровня СgА (см. раздел 5.1). Если первое измерение выявляет, что уровни СgА и гастрин не вернулись к референтным, анализ необходимо повторить через 14 дней после прекращения лечения ингибитором протонного насоса.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

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, пациент должен 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.

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.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Дети

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

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных средств

Лекарственные средства с рН-зависимой абсорбцией

Подавление желудочной кислоты во время лечения эзомепразолом и другими ИПН может увеличивать или уменьшать всасывание лекарственных средств, абсорбция которых зависит от рН 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.

Ингибиторы протеазы

Имеются сообщения о взаимодействии омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы. Клиническое значение и механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, не всегда известны. Повышение pH желудочного сока во время лечения омепразолом может изменить всасывание ингибиторов протеазы. Другие возможные механизмы взаимодействия связаны с ингибированием CYP2C19. Для атазанавира и нелфинавира снижение сывороточного уровня было отмечено при приеме совместно с омепразолом; 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_{max} и C_{min}). 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 %.

Для саквинавира (при сочетанном применении с ритонавиром) повышение сывороточного уровня (80-100 %) было отмечено во время сочетанного применения с омепразолом (40 мг один раз в сутки). Применение омепразола 20 мг один раз в сутки не оказывало влияния на экспозицию дарунавира (в сочетании с ритонавиром) и ампренавира (в сочетании с ритонавиром). Применение эзомепразола в дозе 20 мг один раз в сутки не оказывало влияния на экспозицию ампренавира (в монотерапии или в сочетании с ритонавиром). Применение омепразола 40 мг один раз в сутки не оказывало влияния на экспозицию лопинавира (в сочетании с ритонавиром). В связи с тем, что омепразол и эзомепразол обладают аналогичными фармакодинамическими эффектами и фармакокинетическими свойствами, не рекомендуется назначать эзомепразол одновременно с атазанавиром (см. раздел 4.4), а применение эзомепразола одновременно с нелфинавиром противопоказано (см. раздел 4.3.).

Лекарственные средства, метаболизируемые CYP2C19

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 — фермент, принимающий основное участие в его метаболизме. Таким образом, использование эзомепразола в комбинации с лекарственными средствами, метаболизируемыми посредством CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и т.д., может привести к повышению их концентрации в плазме и потребовать снижения дозы. Это особенно важно учитывать при назначении эзомепразола для лечения «по необходимости».

Диазепам

При совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама на 45 % снижается клиренс диазепама, субстрата CYP2C19.

Фенитоин

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.

Вориконазол

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

Варфарин

Сопутствующее назначение 40 мг эзомепразола у пациентов, получавших варфарин в ходе клинических исследований, показало, что время коагуляции не выходило за приемлемые пределы. Однако в пострегистрационном наблюдении было получено несколько отдельных сообщений о клинически значимых случаях повышения МНО при совместном применении препаратов. Поэтому при назначении и завершении одновременной терапии эзомепразолом на фоне терапии варфарином (или другими производными кумарина) рекомендуется мониторинг.

Цилостазол

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

Цизаприд

Одновременный прием 40 мг эзомепразола с цизапридом у здоровых добровольцев привел к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда: AUC — на 32 % и $T_{1/2}$ — на 31 %, однако концентрации цизаприда в плазме при этом значительно не изменились. После применения одного цизаприда наблюдали незначительное удлинение интервала QT_c , однако при сопутствующем применении цизаприда в комбинации с эзомепразолом дальнейшего удлинения не наблюдалось (см. также раздел 4.4).

Исследованные взаимодействия без клинической значимости

Амоксициллин и хинидин

Эзомепразол, как было показано, не вызывал клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина или хинидина.

Напроксен или рофекоксиб

Краткосрочные исследования для оценки сопутствующего применения эзомепразола с напроксеном и рофекоксибом не выявили каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Клопидогрел

Исследования с участием здоровых лиц показали наличие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий между клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут внутрь), которые проявлялись снижением экспозиции активному метаболиту клопидогрела в среднем на 40 % и уменьшением максимальной степени подавления агрегации тромбоцитов (АДФ-индуцированной) в среднем на 14 %.

В исследовании с участием здоровых лиц терапия клопидогрелем и комбинацией

фиксированных доз эзомеразола 20 мг + АСК 81 мг в сравнении с монотерапией клопидогрелем сопровождалась уменьшением экспозиции активному метаболиту клопидогрела почти на 40 %. Однако максимальная степень подавления агрегации тромбоцитов (АДФ-индуцированной) была одинаковой как при комбинированной терапии (клопидогрел + эзомеразол + АСК), так и при монотерапии клопидогрелем.

В ходе наблюдательных и клинических исследований были получены противоречивые данные о клинических последствиях этих фармакокинетических/фармакодинамических взаимодействий с точки зрения серьезных сердечно-сосудистых явлений. В качестве меры предосторожности следует воздержаться от совместного применения клопидогрела и эзомеразола.

Такролимус

При совместном применении эзомеразола и такролимуса наблюдают повышение концентрации такролимуса в сыворотке. Необходим усиленный мониторинг концентраций такролимуса и почечной функции (клиренса креатинина), дозу такролимуса при необходимости корректируют.

Метотрексат

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

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику эзомеразола

Лекарственные средства, ингибирующие CYP2C19 и (или) CYP3A4

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

Лекарственные средства, индуцирующие CYP2C19 и (или) CYP3A4

Препараты, индуцирующие CYP2C19 или CYP3A4, или и тот, и другой (такие как рифампицин и зверобой) способны приводить к снижению уровня эзомеразола в сыворотке крови за счет повышения метаболизма эзомеразола.

4.6 Беременность и лактация

Беременность

Клинических данных о применении эзомеразола во время беременности недостаточно. Данные эпидемиологических исследований, полученные при наблюдении большого числа беременностей, во время которых применялась рацемическая смесь эзомеразола, не свидетельствуют о токсичности для плода и пороках развития. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного влияния эзомеразола на развитие эмбриона/плода. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного влияния рацемической смеси на беременность, роды или постнатальное развитие. При назначении эзомеразола беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

Умеренное количество данных, полученных при использовании эзомеразола во время

беременности (300–1 000 исходов беременностей), свидетельствует об отсутствии токсичности, вызывающей пороки развития, или токсичности для плода/новорожденного.

Исследования на животных показывают отсутствие прямого или косвенного вредного воздействия с точки зрения репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли эзомепразол или его метаболиты в грудное молоко человека. Данных о влиянии эзомепразола на новорожденных/младенцев недостаточно. Не следует применять эзомепразол в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования на животных с использованием рацемической смеси омепразола, вводимой перорально, не продемонстрировали влияния на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Отмечено небольшое влияние эзомепразола на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Сообщали о таких побочных реакциях, как головокружение (нечасто) и нечеткое зрение (редко) (см. раздел 4.8). При наличии такого влияния пациенты не должны управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Побочные эффекты

Резюме профиля безопасности

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, терапевтических показаний, возрастных групп и популяций пациентов. Дозозависимых побочных эффектов не выявлено.

Список побочных эффектов

Следующие нежелательные лекарственные реакции на эзомепразол были выявлены или заподозрены в ходе клинических исследований и пострегистрационного наблюдения. Ни одна из них не была дозозависимой.

Реакции классифицированы в соответствии с частотой встречаемости (очень часто $\geq 1/10$; часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; очень редко $< 1/10000$, неизвестно (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.

Неизвестно: гипомагниемия (см. раздел 4.4); 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.

Нечасто: сухость во рту.

Редко: стоматит, желудочно-кишечные кандидозы.

Неизвестно: 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.

Неизвестно: подострая кожная красная волчанка (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: перелом бедра, костей запястья или позвоночника (см. раздел 4.4)

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.

4.9 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения нарушений кислотности, пептических язв и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ингибитор протонного насоса.

Код АТХ: A02BC05.

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.

Место и механизм действия

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

Влияние на секрецию кислоты в желудке

Действие эзомепразола развивается в течение 1 часа после перорального приема 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней в дозе 20 мг один раз в сутки средняя максимальная концентрация хлористоводородной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90 % (при измерении концентрации кислоты через 6-7 часов после приема препарата на 5-й день терапии).

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

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

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции

кислоты

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

Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение 1 недели приводит к успешной эрадикации *Helicobacter pylori* приблизительно у 90 % пациентов.

Пациентам с неосложненной язвой двенадцатиперстной кишки после 1 недели эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии антисекреторными препаратами для заживления язвы и устранения симптомов.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании пациенты с подтвержденным эндоскопически кровотечением из пептической язвы Ia, Ib, IIa или IIb класса по Форресту (9 %, 43 %, 38 % и 10 % соответственно) были рандомизированы для получения эзомепразола в виде инфузии (n=375) или плацебо (n=389). После достижения гемостаза, подтвержденного эндоскопически, пациенты получали 80 мг эзомепразола в виде внутривенной инфузии за 30 минут с последующей длительной инфузией в дозе 8 мг/ч или плацебо в течение 72 часов. После первых 72 часов всем пациентам открыто назначали эзомепразол 40 мг для приема внутрь на 27 дней для снижения кислотности. Частота повторных кровотечений в течение 3 дней составила 5,9 % в группе эзомепразола в сравнении с 10,3 % в группе плацебо. Через 30 дней после лечения частота повторных кровотечений в группе эзомепразола составила 7,7 % в сравнении с 13,6 % в группе плацебо.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции кислоты

Во время лечения антисекреторными препаратами уровень гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. В связи с уменьшением кислотности желудочного сока возрастает уровень CgA.

Повышение уровня CgA может осложнять диагностику нейроэндокринных опухолей.

Имеющиеся опубликованные материалы дают основание полагать, что ингибиторы протонного насоса необходимо отменить за 5–14 дней до проведения измерений CgA. Это требуется для того, чтобы уровни CgA, 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.

У пациентов, длительно принимающих антисекреторные препараты, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции кислоты. Кисты являются доброкачественными и носят обратимый характер.

При снижении кислотности желудочного сока, в том числе на фоне приема ингибиторов протонного насоса, 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*.

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

В ходе двух исследований эзомепразол в сравнении с плацебо показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у

пациентов, получавших НПВП (в возрасте старше 60 лет и (или) с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Дети

В исследовании с участием детей (в возрасте от 1 до 17 лет) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне длительного лечения ингибиторами протонного насоса у 61 % детей отмечалась незначительная гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток. Клиническое значение этого эффекта не установлено, атрофического гастрита или карциноидных опухолей на фоне этих изменений не отмечено.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

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 является быстрой, время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{C_{max}}$) составляет 1-2 часа после приема дозы препарата. Абсолютная биодоступность составляет 64 % после однократного приема препарата в дозе 40 мг и повышается до 89 % после повторного приема один раз в сутки.

Для эзомепразола в дозе 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, однако это не оказывает существенного влияния на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP).

Основная часть эзомепразола метаболизируется с помощью полиморфной изоформы CYP2C19, при этом образуются гидроксированные и деметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется другой специфической изоформой CYP3A4; при этом образуется сульфон эзомепразола, являющийся основным метаболитом, определяемым в плазме.

Далее приводятся параметры, отражающие фармакокинетику у лиц с активным изоферментом CYP2C19 («быстрых» метаболизаторов).

Системный клиренс равен 17 л/ч после однократного приема и 9 л/ч — после многократного приема. Период полувыведения из плазмы — 1,3 ч при многократном приеме в режиме дозирования 1 раз в сутки. Фармакокинетика эзомепразола изучалась для доз до 40 мг, принимаемых два раза в день. Площадь под кривой «концентрация-время» возрастает на фоне многократного приема (нелинейная зависимость дозы и AUC при многократном приеме, что является следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, а также снижения системного клиренса, вызванного ингибированием изофермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфоновым метаболитом). 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 — с калом.

Особые группы пациентов

Примерно у 2,9±1,5 % населения фермент CYP2C19 малоактивен (так называемые «медленные метаболизаторы»), и метаболизм эзомепразола осуществляется в основном ферментом CYP3A4. При повторном приеме 40 мг эзомепразола 1 раз в сутки средняя площадь под фармакинетической кривой «концентрация-время» (AUC) у «медленных

метаболизаторов» на 100 % превышает значение этого параметра у пациентов с активным метаболизмом посредством фермента CYP2C19 («быстрых метаболизаторов»). Средние значения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме у пациентов с неактивным метаболизмом были повышены приблизительно на 60 %. Указанные особенности не влияют на дозирование эзомепразола.

Пожилые пациенты

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

Пол

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 фармакокинетике у мужчин и женщин не отмечается. Указанные особенности не влияют на дозирование эзомепразола.

Нарушение функции печени

Метаболизм эзомепразола у пациентов с легкой или среднетяжелой печеночной недостаточностью может быть нарушен. При тяжелой печеночной недостаточности скорость метаболизма снижена, что сопровождается увеличением AUC в 2 раза, поэтому максимальная суточная доза препарата у таких пациентов не должна превышать 20 мг.

Ни эзомепразол, ни его основные метаболиты не проявляют тенденции к кумуляции при приеме один раз в сутки.

Нарушение функции почек

Исследований с участием пациентов со сниженной почечной функцией не проводилось. Поскольку почки отвечают за выведение метаболитов эзомепразола, а не за выведение исходного вещества, изменений метаболизма эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью не ожидается.

Дети

Подростки 12–18 лет

У подростков в возрасте 12–18 лет после повторного приема 20 мг и 40 мг эзомепразола значение AUC и время достижения максимальной концентрации (t_{max}) в плазме крови было сходно со значениями у взрослых после приема обеих доз.

5.3 Данные доклинических исследований по безопасности

Доклинические вспомогательные исследования не выявили какой-либо опасности для человека, исходя из результатов традиционных исследований токсичности многократных доз, генотоксичности и репродуктивной токсичности. Исследования канцерогенности рацемической смеси у крыс показали гиперплазию желудочных энтерохромаффиноподобных клеток и карциноиды. Подобное влияние на желудок у крыс, наблюдаемое после длительного лечения ингибиторами секреции кислоты в желудке, является результатом устойчивой, ясно выраженной гипергастринемии, вторичной по отношению к сниженной продукции желудочной кислоты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

6.1 Список вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Сахароза

Кукурузный крахмал

Глюкоза жидкая

Гипролоза

Повидон

Тальк

Титана диоксид (Е 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 таблетки

Гипромеллоза
Макрогол 6000
Титана диоксид (Е 171)
Тальк
Железа оксид красный (Е 172)
Только для дозировки 20 мг: железа оксид желтый (Е 172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

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

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте.
Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержимое контейнера

По 7 таблеток в алюминий/алюминиевом блистере.
По 14 или 28 таблеток в пачке вместе с инструкцией.

6.6 Инструкции по утилизации и обращению

Введение препарата через желудочный зонд

1. Поместите таблетку в подходящий 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 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 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.

6.7. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПРИ УТИЛИЗАЦИИ И ОБРАЩЕНИИ

Специальных требований нет.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

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

8. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

9. ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА

Ноябрь 2016 г.