МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П N013775/01-201113
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нексиум
наименование лекарственного препарата

Таблетки покрытые оболочкой 20 мг, 40 мг
лекарственная форма, дозировка

АстраЗенека АБ, Швеция
наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 201113 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакодинамика Эзомепразол является *S*-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках желудка. *S*- и *R*-изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью. *Механизм действия* Эзомепразол является слабым основанием, которое переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и ингибирует протонную помпу – фермент H^+/K^+- АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты. *Влияние на секрецию кислоты в желудке.* Действие эзомепразола развивается в течение 1 часа после перорального приема	***Фармакодинамика*** Эзомепразол является *S*-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках желудка. *S*- и *R*-изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью. *Механизм действия* Эзомепразол является слабым основанием, которое переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и ингибирует протонную помпу – фермент H^+/K^+- АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты. *Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке.* Действие эзомепразола развивается в

Старая редакция	Новая редакция
20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней в дозе 20 мг один раз в сутки средняя максимальная концентрация соляной 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 гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного перорального приема эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось в течение, в среднем, 13 и 17 часов из 24 часов. На фоне приёма эзомепразола в дозе 20 мг в сутки, значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось не менее 8, 12 и 16 часов у 76%, 54% и 24% пациентов, соответственно. Для 40 мг эзомепразола это соотношение составляет 97%, 92% и 56%, соответственно. Выявлена корреляция между концентрацией препарата в плазме и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC (площадь под кривой «концентрация - время»). *Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты.* При приеме Нексиума в дозе 40 мг заживление рефлюкс-эзофагита	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 соляной 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 гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного перорального приема эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось в течение, в среднем, 13 и 17 часов из 24 часов. На фоне приёма эзомепразола в дозе 20 мг в сутки, значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось не менее 8, 12 и 16 часов у 76%, 54% и 24% пациентов, соответственно. Для 40 мг эзомепразола это соотношение составляет 97%, 92% и 56%, соответственно. Выявлена корреляция между концентрацией препарата в плазме и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC (площадь под кривой «концентрация - время»). *Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты.* При приеме Нексиума в дозе 40 мг заживление рефлюкс-эзофагита

Старая редакция	Новая редакция
наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% - через 8 недель терапии.	наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% - через 8 недель терапии.
Лечение Нексиумом 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.	Лечение Нексиумом в дозе 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение одной недели приводит к успешной эрадикации *Helicobacter pylori* приблизительно у 90% пациентов.
Пациентам с неосложненной язвенной болезнью после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка, для заживления язвы и устранения симптомов.	Пациентам с неосложненной язвенной болезнью после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка, для заживления язвы и устранения симптомов.
Эффективность Нексиума при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.	Эффективность Нексиума при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.
Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции соляной кислоты.	*Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции соляной кислоты.*
Во время лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления	Во время лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для

Старая редакция	Новая редакция
нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния терапию ингибиторами протонной помпы необходимо приостановить за 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить. У детей и взрослых пациентов, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с повышением концентрации гастрина в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет. У пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию. Применение лекарственных препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке, в том числе, ингибиторов протонной помпы, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в желудочно-кишечном тракте. Применение ингибиторов	предотвращения данного влияния терапию ингибиторами протонной помпы необходимо приостановить за 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить. У детей и взрослых пациентов, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с повышением концентрации гастрина в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет. У пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию. Применение лекарственных препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке, в том числе, ингибиторов протонной помпы, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в желудочно-кишечном тракте. Применение ингибиторов протонной помпы может приводить к

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>протонной помпы может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванного бактериями рода Salmonella spp. и Campylobacter spp. и, у госпитализированных пациентов, вероятно, Clostridium difficile.
В ходе двух проведенных сравнительных исследований с ранитидином Нексиум 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 Нексиум показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, получавших НПВП (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.</td><td>незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванного бактериями рода Salmonella spp. и Campylobacter spp. и, у госпитализированных пациентов, вероятно, Clostridium difficile.
В ходе двух проведенных сравнительных исследований с ранитидином Нексиум 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 Нексиум показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, получавших НПВП (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.</td></tr>
<tr><td>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Ниже приведены побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные при применении Нексиума, как в ходе клинических исследований, так и при постмаркетинговом изучении.
<table><tr><td>Часто (>1/100, <1/10)</td><td>Головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор</td></tr></table></td><td>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Ниже приведены побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные при применении Нексиума, как в ходе клинических исследований, так и при постмаркетинговом изучении.
Частота побочных эффектов приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000,</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>Нечасто (>1/1000, <1/100)</td><td>Дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезии, сухость во рту, периферические отеки, повышение активности «печеночных» ферментов</td><td rowspan="3"><1/1000); очень редко (<1/10000).
<u>Со стороны кожи и подкожных тканей</u>
Нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница;
Редко: алопеция, фотосенсибилизация;
Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

<u>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u>
Редко: артралгия, миалгия;
Очень редко: мышечная слабость.

<u>Со стороны нервной системы</u>
Часто: головная боль;
Нечасто: головокружение, парестезии, сонливость;
Редко: нарушение вкуса.

<u>Нарушения психики</u>
Нечасто: бессонница;
Редко: депрессия, возбуждение, замешательство;
Очень редко: галлюцинации, агрессивное поведение.

<u>Со стороны желудочно-кишечного тракта</u>
Часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота;
Нечасто: сухость во рту;
Редко: стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта;
Очень редко: микроскопический колит (подтвержденный гистологически).</td></tr>
<tr><td>Редко (>1/10000, <1/1000)</td><td>Реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок), бронхоспазм, гепатит (с желтухой или без), артралгия, миалгия, лейкопения, тромбоцитопения, депрессия, гипонатриемия, возбуждение, замешательство, нарушение вкуса, стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, алопеция, фотосенсибилизация, недомогание, потливость, нечеткость зрения</td></tr>
<tr><td>Очень редко (<1/10000)</td><td>Агранулоцитоз, панцитопения, галлюцинации, агрессивное поведение, печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени, мышечная слабость, интерстициальный нефрит, гинекомастия, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии, микроскопический колит (подтвержденный гистологически)</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
	Со стороны печени и желчевыводящих путей *Нечасто:* повышение активности «печеночных» ферментов; *Редко:* гепатит (с желтухой или без); *Очень редко:* печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени. *Со стороны половых органов и молочной железы* *Очень редко:* гинекомастия. *Со стороны крови и лимфатической системы* *Редко:* лейкопения, тромбоцитопения; *Очень редко:* агранулоцитоз, панцитопения. *Со стороны иммунной системы* *Редко:* реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок). *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Редко:* бронхоспазм. *Со стороны почек и мочевыводящих путей* *Очень редко:* интерстициальный нефрит. *Со стороны органа зрения* *Редко:* нечеткость зрения. *Со стороны обмена веществ и питания* *Нечасто:* периферические отеки;

Старая редакция	Новая редакция
	Редко: гипонатриемия; *Очень редко:* гипомагниемия; гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии. *Общие расстройства* *Редко:* недомогание, потливость.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов.* Снижение секреции соляной кислоты в желудке на фоне лечения эзомепразолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к снижению или повышению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может приводить к снижению абсорбции кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, и повышению абсорбции таких препаратов, как дигоксин. Совместный прием омепразола в дозе 20 мг один раз в сутки и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10% (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30% у двух из десяти пациентов). Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** *Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов.* Снижение секреции соляной кислоты в желудке на фоне лечения эзомепразолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к снижению или повышению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может приводить к снижению абсорбции кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, и повышению абсорбции таких препаратов, как дигоксин. Совместный прием омепразола в дозе 20 мг один раз в сутки и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10% (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30% у двух из десяти пациентов). Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми

Старая редакция	Новая редакция
антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омепразолом, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг / ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация – время», максимальная (Cmax) и минимальная (Cmin) концентрации уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.	антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омепразолом, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг / ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация – время», максимальная (Cmax) и минимальная (Cmin) концентрации уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.
При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при применении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакокинетические и	При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при применении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакокинетические и

Старая редакция	Новая редакция
фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется. Эзомепразол ингибирует CYP2C19 - основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Соответственно, совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме, что, в свою очередь, может потребовать снижения дозы. Об этом взаимодействии особенно важно помнить при применении Нексиума в режиме «по необходимости». При совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19, отмечается снижение клиренса диазепама на 45%. Применение эзомепразола в дозе 40 мг приводило к повышению остаточной концентрации фенитоина у пациентов с эпилепсией на 13%. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене. Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению площади под кривой «концентрация – время» и Cmax вориконазола (субстрат	фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется. Эзомепразол ингибирует CYP2C19 - основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Соответственно, совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме, что, в свою очередь, может потребовать снижения дозы. Об этом взаимодействии особенно важно помнить при применении Нексиума в режиме «по необходимости». При совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19, отмечается снижение клиренса диазепама на 45%. Применение эзомепразола в дозе 40 мг приводило к повышению остаточной концентрации фенитоина у пациентов с эпилепсией на 13%. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене. Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению площади под кривой «концентрация – время» и Cmax вориконазола (субстрат

Старая редакция	Новая редакция
изофермента CYP2C19) на 15% и 41%, соответственно. Совместный прием варфарина с 40 мг эзомепразола не приводит к изменению времени коагуляции у пациентов, длительно принимающих варфарин. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомепразола. Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других производных кумарина. По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут.) и эзомепразолом (40 мг/сут. внутрь), которое приводит к снижению экспозиции к активному метаболиту клопидогрела в среднем на 40% и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14%. Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В проспективном рандомизированном незавершенном исследовании с участием более 3760 пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг/сут. одновременно с терапией клопидогрелом и	изофермента CYP2C19) на 15% и 41%, соответственно. Совместный прием варфарина с 40 мг эзомепразола не приводит к изменению времени коагуляции у пациентов, длительно принимающих варфарин. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомепразола. Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других производных кумарина. По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут.) и эзомепразолом (40 мг/сут. внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40% и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14%. Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В проспективном исследовании у пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг/сут. одновременно с терапией клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК), и при анализе клинических исходов масштабных

Старая редакция	Новая редакция
ацетилсалициловой кислотой (АСК), и в нерандомизированном дополнительном (post-hoc) анализе клинических исходов масштабных проспективных рандомизированных исследований с участием более 47000 пациентов не было показано повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, включая эзомепразол. Результаты и ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска тромбоэмболических сердечно-сосудистых осложнений на фоне совместного применения клопидогрела и ингибиторов протонной помпы. При применении клопидогрела совместно с фиксированной комбинацией 20 мг эзомепразола и 81 мг АСК экспозиция к активному метаболиту клопидогрела снизилась почти на 40% по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным приемом АСК в низкой дозе. Применение омепразола в дозе 40 мг приводило к увеличению Cmax и AUC (площади под кривой «концентрация – время») цилостазола на 18% и 26%, соответственно; для одного из активных	рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, включая эзомепразол. Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска тромбоэмболических сердечно-сосудистых осложнений на фоне совместного применения клопидогрела и ингибиторов протонной помпы. При применении клопидогрела совместно с фиксированной комбинацией 20 мг эзомепразола и 81 мг АСК экспозиция активного метаболита клопидогрела снизилась почти на 40% по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным приемом АСК в низкой дозе. Применение омепразола в дозе 40 мг приводило к увеличению Cmax и AUC (площади под кривой «концентрация – время») цилостазола на 18% и 26%, соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69%, соответственно. Совместный прием цизаприда с 40 мг эзомепразола приводит к повышению значений фармакокинетических параметров

Старая редакция	Новая редакция
метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69%, соответственно. Совместный прием цизаприда с 40 мг эзомепразола приводит к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда у здоровых добровольцев: AUC - на 32% и периода полувыведения на 31%, однако максимальная концентрация цизаприда в плазме при этом значительно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении Нексиума не увеличивалось (см. раздел “Особые указания”). При одновременном применении эзомепразола и такролимуса было отмечено повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови. У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонной помпы. При назначении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола. Нексиум не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина. Исследования по оценке краткосрочного совместного применения эзомепразола и напроксена или рофекоксиба не выявили клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.	цизаприда у здоровых добровольцев: AUC – на 32% и периода полувыведения на 31%, однако максимальная концентрация цизаприда в плазме при этом значительно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении Нексиума не увеличивалось (см. раздел «Особые указания»). При одновременном применении эзомепразола и такролимуса было отмечено повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови. У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонной помпы. При применении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола. Нексиум не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина. Исследования по оценке краткосрочного совместного применения эзомепразола и напроксена или рофекоксиба не выявили клинически значимого фармакокинетического взаимодействия. *Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола.* В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное применение эзомепразола с

Старая редакция	Новая редакция
Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола. В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное применение эзомепразола с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки), который ингибирует изофермент CYP3A4, приводит к увеличению значения AUC эзомепразола в 2 раза. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить к более чем 2-х кратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы эзомепразола. Коррекция дозы эзомепразола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении. Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как, рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола. ©AstraZeneca 2007-2013	кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки), который ингибирует изофермент CYP3A4, приводит к увеличению значения AUC эзомепразола в 2 раза. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить к более чем 2-х кратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы эзомепразола. Коррекция дозы эзомепразола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении. Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как, рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола. ©AstraZeneca 2007-2013

Менеджер по регистрации
лекарственных средств

подпись

Снегирёва П.Б.
ФИО