МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нексиум®
наименование лекарственного препарата

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг
лекарственная форма, дозировка

АстраЗенека АБ, Швеция
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 310512 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Инструкция по применению лекарственного препарата НЕКСИУМ®	ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения **НЕКСИУМ®** наименование лекарственного препарата
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.	**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,	***Механизм действия*** Эзомепразол является слабым основанием,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 После приема внутрь эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с наличием симптомов отмечалось снижение секреции соляной кислоты в желудке на протяжении большей части суток. Эффект был одинаков при внутривенном введении и при приёме внутрь. Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции соляной кислоты и концентрацией эзомепразола в плазме после приёма внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC – площадь под кривой «концентрация – время»).	*Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке* После приема внутрь эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с наличием симптомов отмечалось снижение секреции соляной кислоты в желудке на протяжении большей части суток. Эффект был одинаков при внутривенном введении и при приёме внутрь. Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции соляной кислоты и концентрацией эзомепразола в плазме после приёма внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC – площадь под кривой «концентрация – время»).
На фоне внутривенного введения 80 мг эзомепразола в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 23,5 часов значение желудочного	На фоне внутривенного введения 80 мг эзомепразола в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 23,5 часов значение желудочного

Старая редакция	Новая редакция
pH было выше 4 в течение, в среднем, 21 часа, и выше 6 – в течение 11-13 часов.	pH было выше 4 в течение, в среднем, 21 часа, и выше 6 – в течение 11-13 часов.
Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты	*Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты*
Заживление рефлюкс-эзофагита при пероральном приёме эзомепразола в дозе 40 мг наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% пациентов через 8 недель терапии.	Заживление рефлюкс-эзофагита при пероральном приёме эзомепразола в дозе 40 мг наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% пациентов через 8 недель терапии.
Показана эффективность препарата Нексиум® при кровотечении из пептической язвы, подтвержденном эндоскопически.	Показана эффективность препарата Нексиум® при кровотечении из пептической язвы, подтвержденном 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 соляной 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 предотвращения данного влияния необходимо временно прекратить прием эзомепразола за 5 дней до проведения исследования концентрации CgA.	Во время лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции соляной 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 предотвращения данного влияния необходимо временно прекратить прием эзомепразола за 5 дней до проведения исследования концентрации CgA.

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов, принимавших эзомепразол внутрь в течение длительного промежутка времени, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, что, вероятно, связано с увеличением концентрации гастрина в плазме.	У пациентов, принимавших эзомепразол внутрь в течение длительного промежутка времени, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, что, вероятно, связано с увеличением концентрации гастрина в плазме.
У пациентов, принимавших перорально в течение длительного времени препараты, понижающие секрецию желез желудка, чаще отмечалось образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.	У пациентов, принимавших перорально в течение длительного времени препараты, понижающие секрецию желез желудка, чаще отмечалось образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате 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 незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванного *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* и, вероятно, *Clostridium difficile* у госпитализированных пациентов.	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 незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванного *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* и, у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

Старая редакция	Новая редакция
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ **Взрослые** *В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:* При невозможности проведения пероральной терапии пациентам может быть рекомендован эзомепразол парентерально в дозе 20-40 мг 1 раз в сутки. • При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом рекомендуется эзомепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Для лечения симптомов ГЭРБ Нексиум® применяется в дозе 20 мг 1 раз в сутки. • Для заживления пептических язв, связанных с приёмом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки. • Для профилактики пептических язв, связанных с приёмом НПВП, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Как правило, период лечения внутривенной формой непродолжителен, пациента следует как можно быстрее перевести на пероральный приём препарата.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** **Взрослые** *В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения*: При невозможности проведения пероральной терапии пациентам может быть рекомендован эзомепразол парентерально в дозе 20-40 мг 1 раз в сутки. • При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом рекомендуется эзомепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Для лечения симптомов ГЭРБ Нексиум® применяется в дозе 20 мг 1 раз в сутки. • Для заживления пептических язв, связанных с приёмом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки. • Для профилактики пептических язв, связанных с приёмом НПВП, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Как правило, период лечения внутривенной формой непродолжителен, пациента следует как можно быстрее перевести на пероральный приём препарата.

Старая редакция	Новая редакция
Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза: После эндоскопического гемостаза рекомендуется эзомепразол в дозе 80 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 3 суток (72 часов). После окончания парентеральной терапии для подавления секреции кислоты рекомендуется антисекреторная терапия (например, эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель). *Инъекции* *Доза 40 мг* Приготовленный раствор эзомепразола вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. *Доза 20 мг* Половина приготовленного раствора эзомепразола вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы. *Инфузии* *Доза 40 мг* Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. *Доза 20 мг* Половина приготовленного раствора	*Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза:* После эндоскопического гемостаза рекомендуется эзомепразол в дозе 80 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 3 суток (72 часов). После окончания парентеральной терапии для подавления секреции кислоты рекомендуется антисекреторная терапия (например, эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель). *Инъекции* *Доза 40 мг* Приготовленный раствор эзомепразола вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. *Доза 20 мг* Половина приготовленного раствора эзомепразола вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы. *Инфузии* *Доза 40 мг* Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. *Доза 20 мг* Половина приготовленного раствора

Старая редакция	Новая редакция
эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы. *Доза 80 мг* Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. *Доза 8 мг/кг* Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде продленной внутривенной инфузии в течение 71,5 часов (8 мг/ч). (Условия и срок хранения приготовленного раствора - см. в разделе "Приготовление раствора".) ***Дети*** Не рекомендуется применять Нексиум® у детей в связи с отсутствием данных о применении. ***Нарушение функции почек*** Коррекция дозы препарата Нексиум® у пациентов с нарушением функции почек не требуется. В связи с ограниченным опытом применения препарата Нексиум® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»).	эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы. *Доза 80 мг* Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. *Доза 8 мг/ч* Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде продленной внутривенной инфузии в течение 71,5 часов (8 мг/ч). (Условия и срок хранения приготовленного раствора - см. в разделе "Приготовление раствора".) ***Дети*** Не рекомендуется применять Нексиум® у детей в связи с отсутствием данных о применении. ***Нарушение функции почек*** Коррекция дозы препарата Нексиум® у пациентов с нарушением функции почек не требуется. В связи с ограниченным опытом применения препарата Нексиум® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»).

Старая редакция	Новая редакция
Нарушение функции печени ГЭРБ: коррекция дозы препарата Нексиум® у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени максимальная суточная доза составляет 20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»). *Кровотечение из пептической язвы:* коррекция дозы препарата Нексиум® у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется следующий режим введения препарата Нексиум®: 80 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией в максимальной дозе 4 мг/ч в течение 71,5 часов (см. раздел «Фармакокинетика»). ***Пациенты пожилого возраста*** Коррекция дозы препарата Нексиум® у пациентов пожилого возраста не требуется. **Приготовление раствора** **Деградация приготовленного раствора главным образом зависит от значения pH, в связи с чем для растворения препарата должен быть использован только 0,9 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения.**	***Нарушение функции печени*** ГЭРБ: коррекция дозы препарата Нексиум® у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени максимальная суточная доза составляет 20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»). *Кровотечение из пептической язвы:* коррекция дозы препарата Нексиум® у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется следующий режим введения препарата Нексиум®: 80 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией в максимальной дозе 4 мг/ч в течение 71,5 часов (см. раздел «Фармакокинетика»). ***Пациенты пожилого возраста*** Коррекция дозы препарата Нексиум® у пациентов пожилого возраста не требуется. **Приготовление раствора** **Деградация приготовленного раствора главным образом зависит от значения pH, в связи с чем для растворения препарата должен быть использован только 0,9 % раствор натрия хлорида для внутривенного введения.**

Старая редакция	Новая редакция
Приготовленный раствор не должен смешиваться или вводиться совместно с другими лекарственными средствами. Перед применением раствор следует оценить визуально на предмет отсутствия видимых механических примесей и изменения цвета. Только прозрачный раствор может быть использован. Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения). Приготовленный раствор следует использовать в течение 12 часов. Хранить при температуре не выше 30°С. При назначении 20 мг эзомепразола вводится половина приготовленного раствора. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы. *Инъекции* Раствор для инъекций готовится путем добавления 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения во флакон с эзомепразолом. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета. *Инфузии* Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с эзомепразолом в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения.	Приготовленный раствор не должен смешиваться или вводиться совместно с другими лекарственными средствами. Перед применением раствор следует оценить визуально на предмет отсутствия видимых механических примесей и изменения цвета. Только прозрачный раствор может быть использован. Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения). Приготовленный раствор следует использовать в течение 12 часов. Хранить при температуре не выше 30°С. При назначении 20 мг эзомепразола вводится половина приготовленного раствора. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы. *Инъекции* Раствор для инъекций готовится путем добавления 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения во флакон с эзомепразолом. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета. *Инфузии* Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с эзомепразолом в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения.

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Инфузия 80 мг
Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого двух флаконов с эзомепразолом 40 мг в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения.</td><td>Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Инфузия 80 мг
Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого двух флаконов с эзомепразолом 40 мг в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения.</td></tr>
<tr><td>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Ниже приведены побочные эффекты, отмеченные при внутривенном и пероральном применении препарата Нексиум® в ходе проведения клинических исследований и при постмаркетинговом изучении препарата Нексиум® для приема внутрь.

<table>
<tr><td>Часто (>1/100, <1/10)</td><td>Головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор, реакции в месте введения препарата*</td></tr>
<tr><td>Нечасто (>1/1000, <1/100)</td><td>Дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезии, сухость во рту, нечеткость зрения, периферические отеки, повышение активности «печеночных» ферментов</td></tr>
</table>
</td><td>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Ниже приведены побочные эффекты, отмеченные при внутривенном и пероральном применении препарата Нексиум® в ходе проведения клинических исследований и при постмаркетинговом изучении препарата Нексиум® для приема внутрь.

<table>
<tr><td>Часто (>1/100, <1/10)</td><td>Головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор, реакции в месте введения препарата*</td></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></tr>
<tr><td>Редко (>1/10000,</td><td>Реакции гиперчувствительности</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Старая редакция		Новая редакция	
Редко (>1/10000, <1/1000)	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	<1/1000)	(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
Очень редко (<1/10000)	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	Очень редко (<1/10000)	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, микроскопический колит (подтвержденный

Старая редакция	Новая редакция
	гистологически)
* Реакции в месте введения препарата, в основном, отмечались в клиническом исследовании при назначении эзомепразола в высокой дозе в течение 3 суток (72 часа). При доклиническом изучении эзомепразола для внутривенного введения раздражающего действия выявлено не было, однако была отмечена слабая воспалительная реакция при подкожном введении препарата, зависящая от концентрации эзомепразола. Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при внутривенном введении омепразола пациентам в критическом состоянии, особенно при введении высоких доз, причинно-следственной связи с приёмом препарата не установлено.	* Реакции в месте введения препарата, в основном, отмечались в клиническом исследовании при назначении эзомепразола в высокой дозе в течение 3 суток (72 часа). При доклиническом изучении эзомепразола для внутривенного введения раздражающего действия выявлено не было, однако была отмечена слабая воспалительная реакция при подкожном введении препарата, зависящая от концентрации эзомепразола. Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при внутривенном введении омепразола пациентам в критическом состоянии, особенно при введении высоких доз, причинно-следственной связи с приёмом препарата не установлено.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов* Пониженная кислотность в желудке при лечении эзомепразолом может привести к снижению или повышению всасывания других лекарств, механизм всасывания которых зависит от кислотности среды. Так же как и при использовании других препаратов, подавляющих секрецию	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** *Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов* Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении эзомепразолом и другими ингибиторами протонного насоса может привести к снижению или повышению всасывания других лекарств, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим

Старая редакция	Новая редакция
соляной кислоты, или антацидных средств, лечение эзомепразолом может привести к снижению всасывания кетоконазола или итраконазола, а так же повышению всасывания дигоксина. 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 20% пациентов). Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми 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 омерпазолом, 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 здоровым добровольцам приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация – время», максимальная (Cmax) и минимальная	препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может привести к снижению всасывания кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, а так же повышению всасывания 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 20% пациентов). Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми 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 здоровым добровольцам приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация – время»,

Старая редакция	Новая редакция
(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 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. 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 и потребовать снижения дозы. При пероральном совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама на 45% снижается клиренс диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19. При совместном приеме эзомепразола перорально в дозе 40 мг и фенитоина у	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 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. 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 и потребовать снижения дозы. При пероральном совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама на 45% снижается клиренс диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19. При совместном приеме эзомепразола

Старая редакция	Новая редакция
больных эпилепсией на 13% повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме. В связи с этим рекомендуется контроль 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 изофермента CYP2C19) на 15% и 41%, соответственно. При применении эзомепразола перорально в дозе 40 мг пациентам, получающим варфарин, время коагуляции оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомепразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг МНО в начале и по окончании совместного применения этих препаратов. Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению Cmax и площади под кривой «концентрация – время» цилостазола на 18% и 26%, соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69%, соответственно. У здоровых добровольцев совместный пероральный прием эзомепразола в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышал величину площади под кривой «концентрация –	перорально в дозе 40 мг и фенитоина у больных эпилепсией на 13% повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме. В связи с этим рекомендуется контроль 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 изофермента CYP2C19) на 15% и 41%, соответственно. При применении эзомепразола перорально в дозе 40 мг пациентам, получающим варфарин, время коагуляции оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомепразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг МНО в начале и по окончании совместного применения этих препаратов. Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению Cmax и площади под кривой «концентрация – время» цилостазола на 18% и 26%, соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69%, соответственно. У здоровых добровольцев совместный пероральный прием эзомепразола в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышал величину

Старая редакция	Новая редакция
время» (AUC) и на 31% увеличивал период полувыведения ($t_{1/2}$) для цизаприда; максимальные концентрации цизаприда в плазме при этом значительно не изменялись. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомепразола не увеличивалось (см. раздел «Особые указания»). Показано, что эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина. Исследований по изучению взаимодействия эзомепразола с другими лекарственными средствами при его внутривенном применении в высоких дозах (80 мг с последующим введением в дозе 8 мг/ч) не проводилось. Возможно, при таком режиме дозирования эзомепразол оказывает более выраженное влияние на фармакокинетику субстратов изофермента CYP2C19. Поэтому пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением во время внутривенного введения эзомепразола. *Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику препарата Нексиум®* В метаболизме эзомепразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное пероральное применение эзомепразола и ингибитора изофермента CYP3A4, кларитромицина (500 мг 2 раза в	площади под кривой «концентрация – время» (AUC) и на 31% увеличивал период полувыведения ($t_{1/2}$) для цизаприда; максимальные концентрации цизаприда в плазме при этом значительно не изменялись. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомепразола не увеличивалось (см. раздел «Особые указания»). У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонного насоса. При назначении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола. Показано, что эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина. Исследований по изучению взаимодействия эзомепразола с другими лекарственными средствами при его внутривенном применении в высоких дозах (80 мг с последующим введением в дозе 8 мг/ч) не проводилось. Возможно, при таком режиме дозирования эзомепразол оказывает более выраженное влияние на фармакокинетику субстратов изофермента CYP2C19. Поэтому пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением во время внутривенного введения эзомепразола.

Старая редакция	Новая редакция
сутки) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить более чем к 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. Для растворения препарата должны использоваться только лекарственные средства, упомянутые в разделе «Приготовление раствора».	*Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику препарата Нексиум®* В метаболизме эзомепразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное пероральное применение эзомепразола и ингибитора изофермента CYP3A4, кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить более чем к 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. Для растворения препарата должны использоваться только лекарственные средства, упомянутые в разделе «Приготовление раствора».

Старая редакция	Новая редакция
ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция Дополнительная информация предоставляется по адресу: Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания 119334 г. Москва, ул. Вавилова д. 24, стр. 1. тел. 495 799 56 99, факс. 495 799 56 98	**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ** АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция *AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden* **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция *AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden* **ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА** 1. АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция *AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden* 2. Корден Фарма ГмбХ, Отто-Хан-Штрассе, D-68723 Планкштадт, Германия *Corden Pharma GmbH, Otto-Hahn-Strasse, D-68723 Plankstadt, Germany* Дополнительная информация предоставляется по адресу: Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз: 125284 г. Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1

Старая редакция	Новая редакция
	тел.: + 7 495 799 56 99 факс: + 7 495 799 56 98

Менеджер по регистрации
лекарственных средств

подпись Снегирёва П.Б.
ФИО

«АстраЗенека Фармасьютикалз»
Limited liability company
AstraZeneca
Pharmaceuticals