МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000920- 060513
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 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 № 2

Дата внесения Изменения «___» 060513 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **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.	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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* Заживление рефлюкс-эзофагита при пероральном приёме эзомепразола в дозе 40	*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 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* Заживление рефлюкс-эзофагита при пероральном приёме эзомепразола в дозе 40

Старая редакция	Новая редакция
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. *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. 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	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. *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 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, принимавших эзомепразол внутрь в течение длительного промежутка времени, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, что, вероятно, связано с увеличением

Старая редакция	Новая редакция
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, у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.	концентрации гастрина в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет. 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, у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Ниже приведены побочные эффекты, отмеченные при внутривенном и пероральном применении препарата Нексиум® в ходе проведения клинических исследований и при постмаркетинговом	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Ниже приведены побочные эффекты, отмеченные при внутривенном и пероральном применении препарата Нексиум® в ходе проведения клинических исследований и при постмаркетинговом

Старая редакция		Новая редакция	
изучении препарата Нексиум® для приема внутрь.		изучении препарата Нексиум® для приема внутрь.	
Часто (>1/100, <1/10)	Головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор, реакции в месте введения препарата*	Часто (>1/100, <1/10)	Головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, запор, реакции в месте введения препарата*
Нечасто (>1/1000, <1/100)	Дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезии, сухость во рту, периферические отеки, повышение активности «печеночных» ферментов	Нечасто (>1/1000, <1/100)	Дерматит, зуд, сыпь, крапивница, сонливость, бессонница, головокружение, парестезии, сухость во рту, периферические отеки, повышение активности «печеночных» ферментов
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, нечеткость зрения	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, нечеткость зрения
Очень редко	Агранулоцитоз, панцитопения, галлюцинации, агрессивное	Очень редко	Агранулоцитоз, панцитопения, галлюцинации, агрессивное

Старая редакция		Новая редакция	
(<1/10000)	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 гистологически)	(<1/10000)	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)
* 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.		* 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.		Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при внутривенном введении омепразола	

Старая редакция	Новая редакция
	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* 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 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	**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 протонной помпы может привести к снижению или повышению всасывания других лекарств, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим 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

Старая редакция	Новая редакция
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», максимальная (Cmax) и минимальная (Cmin) концентрации уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.	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», 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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 – 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.	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. 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 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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 – время» (AUC) и на 31% увеличивал период полувыведения ($t_{1/2}$) для цизаприда;

Старая редакция	Новая редакция
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».	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»). 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. 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 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
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторяющаяся рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка), следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение препаратом Нексиум® может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза. В редких случаях у пациентов, длительное время принимавших омепразол, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела желудка выявлялся атрофический гастрит.	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторяющаяся рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка), следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение препаратом Нексиум® может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза. В редких случаях у пациентов, длительное время принимавших омепразол, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела желудка выявлялся атрофический гастрит. 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%. Поэтому следует избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогрела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

Старая редакция	Новая редакция
	лекарственного взаимодействия»). Отдельные наблюдательные исследования указывают на то, что терапия ингибиторами протонной помпы может незначительно повышать риск связанных с остеопорозом переломов, однако в других подобных исследованиях повышение риска не отмечено. В рандомизированных, двойных слепых, контролируемых клинических исследованиях омепразола и эзомепразола, включая два открытых исследования длительной терапии (более 12 лет), не была подтверждена связь переломов на фоне остеопороза с применением ингибиторов протонной помпы. Хотя причинно-следственная связь применения омепразола/эзомепразола с переломами на фоне остеопороза не установлена, пациенты с риском развития остеопороза или переломов на его фоне должны находиться под соответствующим клиническим наблюдением.

Менеджер по регистрации
лекарственных средств

подпись

Снегирёва П.Б.
ФИО