

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЭЗОМЕПРАЗОЛ-БЕЛМЕД**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Эзомепразол-Белмед.**Международное непатентованное наименование:** Эзомепразол.**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения**Состав на один флакон:***действующее вещество:* эзомепразол – 40 мг (в виде эзомепразола натрия) – 42,55 мг;*вспомогательные вещества:* динатрия эдетат – 1,5 мг, натрия гидроксида раствор 1 М – до pH 11,0.**Описание:** Пористая масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** желез желудка секрецию понижающее средство - протонного насоса ингибитор.**Код АТХ:** A02BC05.**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-изомеры 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

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 приеме внутрь.

Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции соляной кислоты и концентрацией эзомепразола в плазме после приема внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC - площадь под кривой «концентрация - время»).

На фоне внутривенного введения здоровым добровольцам 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

Выраженный клинический эффект в терапии рефлюкс-эзофагита при пероральном приеме эзомепразола в дозе 40 мг наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% пациентов через 8 недель терапии. Показана эффективность эзомепразола 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 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*.

У детей в возрасте менее 1 месяца и в возрасте 1-11 месяцев на фоне приема перорального эзомепразола в дозе 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг, соответственно, отмечено уменьшение среднего процента времени со значением внутрижелудочного pH менее 4. Профиль безопасности эзомепразола у детей схож с таковым у взрослых.

Фармакокинетика

Распределение

Кажущийся объем распределения при равновесном состоянии у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы на 97%.

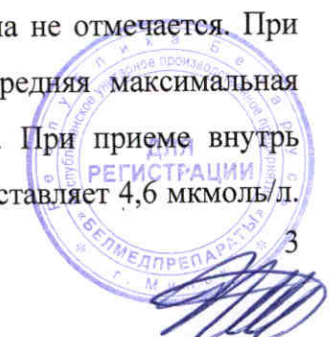
Метаболизм и выведение

Эзомепразол подвергается полному метаболизму с участием системы цитохрома P450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксилированные и десметилированные метаболиты эзомепразола.

Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4, при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола – основной метаболит, определяемый в плазме.

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Общий плазменный клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного введения препарата и 9 л/ч - при повторных введениях. Период полувыведения составляет 1,3 часа при повторных введениях препарата один раз в сутки. Площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) увеличивается при повторном введении. Это увеличение является время- и дозозависимым, что является следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно, вызванных тем, что эзомепразол и/или его сульфопроизводное ингибируют изофермент CYP2C19.

При ежедневном применении один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между введениями, тенденции к кумуляции эзомепразола не отмечается. При повторном внутривенном введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя максимальная концентрация в плазме составляет приблизительно 13,6 мкмоль/л. При приеме внутрь аналогичных доз средняя плазменная максимальная концентрация составляет 4,6 мкмоль/л.



Несколько меньше увеличивается общая экскреция (приблизительно на 30%) при внутривенном введении эзомепразола по сравнению с пероральным приемом. При внутривенном введении эзомепразола в дозах 40 мг, 80 мг и 120 мг в течение 30 мин с последующим внутривенным введением в дозе 4 мг/ч или 8 мг/ч в течение 23,5 ч была показана линейная зависимость AUC от вводимой дозы. Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию соляной кислоты в желудке. При пероральном применении до 80% дозы эзомепразола выводится в виде метаболитов почками, другая часть - кишечником. В моче обнаруживается менее 1% неизмененного эзомепразола.

Особенности фармакокинетики в некоторых группах пациентов

Приблизительно у $2,9 \pm 1,5\%$ населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется с помощью CYP3A4, и при повторном приеме внутрь 40 мг эзомепразола однократно в сутки средняя площадь под кривой «концентрация - время» на 100% выше, чем у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Средние значения максимальных концентраций в плазме у пациентов со сниженной активностью изофермента повышены приблизительно на 60%. Сходные различия выявлены при внутривенном введении эзомепразола. Отмеченные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола существенно не изменяется.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени скорость метаболизма снижена, что приводит к удвоению площади под кривой «концентрация - время» для эзомепразола. Тенденции к кумуляции эзомепразола и его основных метаболитов при введении препарата один раз в сутки не отмечается.

Изучение фармакокинетики у пациентов со сниженной функцией почек не проводилось. Поскольку через почки осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с нарушением функции почек не изменяется.

Применение у детей

Изучение фармакокинетики эзомепразола у детей в возрасте от 0 до 18 лет проводилось после 3-х минутной внутривенной инъекции один раз в сутки в течение 4 дней. Максимальную равновесную концентрацию препарата в плазме крови ($C_{ss,max}$) оценивали через 5 мин после введения дозы у детей во всех возрастных группах, а у взрослых пациентов - через 7 минут после введения дозы 40 мг и по окончании инфузии дозы 20 мг.



В таблице представлены результаты оценки системной экспозиции эзомепразола в виде геометрических средних (диапазона).

Возрастная группа	Доза	AUC, мкмоль*ч/л	C _{ss,max} , мкмоль/л
0-1 мес*	0,5 мг/кг (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 мес*	1,0 мг/кг (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 лет	10 мг (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 лет	10 мг (n=7)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 мг (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 мг (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 лет	20 мг (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 мг (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Взрослые	20мг (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40мг (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Возрастная группа от 0 до 1 месяца включала пациентов со скорректированным возрастом (сумма внутриутробного возраста и возраста после рождения в полных неделях) > 32 полных недель и < 44 полных недель. Возрастная группа от 1 до 11 месяцев включала пациентов со скорректированным возрастом > 44 полных недель.

** Два пациента были исключены - один в связи со сниженной активностью изофермента CYP2C19, второй - в связи с сопутствующим применением ингибитора изофермента CYP3A4.

Согласно построенной модели C_{ss,max} после в/в введения эзомепразола в виде 10-минутной, 20-минутной и 30-минутной инфузии уменьшится, в среднем, на 37%-49%, 54%-66% и 61%-72%, соответственно, во всех возрастных группах и группах дозирования по сравнению со значением C_{ss,max} после 3-минутной инъекции.

Показания к применению

Взрослые

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

- при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни;
- для заживления пептических язв, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- для профилактики пептических язв, вызванных приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска.



Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после проведения эндоскопического гемостаза.

Дети и подростки в возрасте от 1 года до 18 лет

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

- при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эрозивным рефлюксным эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам препарата.

Детский возраст до 1 года и детский возраст до 18 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Эзомепразол не должен применяться совместно с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении эзомепразола в период беременности ограничены. В исследованиях эзомепразола на экспериментальных животных не выявлено прямого или косвенного негативного воздействия на эмбриональное или фетальное развитие. В исследованиях при ведении рацемической смеси животным также не установлено прямого или косвенного негативного воздействия на течение беременности, роды или постнатальное развитие плода. Назначать препарат Эзомепразол-Белмед в период беременности следует с осторожностью и только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Период кормления грудью

Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком. Отсутствуют достоверные данные о применении препарата во время грудного вскармливания. Эзомепразол-Белмед не рекомендуется применять в период лактации. В случае необходимости терапии препаратом в период лактации следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях на животных при пероральном введении рацемической смеси эзомепразола не установлено влияния на фертильность.



Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослые

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения.

При невозможности проведения пероральной терапии рекомендовано применение Эзомепразол-Белмед парентерально в дозе 20-40 мг 1 раз в сутки. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни пациентам с эзофагитом рекомендовано применение Эзомепразол-Белмед в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Для лечения симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни рекомендовано применение Эзомепразол-Белмед в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Для заживления язв желудка, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рекомендовано применение Эзомепразол-Белмед в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Для профилактики язв желудка или двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендовано применение Эзомепразол-Белмед в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Как правило, период применения внутривенной формы эзомепразола непродолжителен, пациента следует как можно скорее перевести на пероральный прием препарата.

Профилактика рецидива кровотечения из язвы желудка или двенадцатиперстной кишки

После эндоскопического исследования рекомендовано применение Эзомепразол-Белмед в дозе 80 мг в виде болюсной инфузии в течение 30 минут, с последующей непрерывной внутривенной инфузией в дозе 8 мг/ч в течение 3 суток (72 ч).

После окончания парентеральной терапии для подавления секреции кислоты рекомендуется пероральная антисекреторная терапия (например, эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель).

Способ применения

Инъекции

Доза 40 мг. 5 мл восстановленного раствора Эзомепразол-Белмед (8 мг/мл) вводится внутривенно не менее 3 минут.

Доза 20 мг. 2,5 мл или половина восстановленного раствора (8 мг/мл) вводится внутривенно не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Инфузии

Доза 40 мг. Восстановленный раствор Эзомепразол-Белмед вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут.

Доза 20 мг. Половина восстановленного раствора вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Болюсная доза 80 мг. Восстановленный раствор Эзомепразол-Белмед вводится в виде



непрерывной внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Доза 8 мг/ч. Восстановленный раствор Эзомепразол-Белмед вводится в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 71,5 часов (расчетная скорость инфузии 8 мг/ч).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекция дозы не требуется. На данный момент имеется мало данных о применении эзомепразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, поэтому применять препарат следует с осторожностью.

Пациенты с нарушениями функции печени

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: коррекция дозы не требуется для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, максимальная суточная доза Эзомепразол-Белмед не должна превышать 20 мг.

Кровоточащие язвы: коррекция дозы не требуется для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, после начальной болюсной дозы 80 мг, с последующей непрерывной внутривенной инфузией препарата в дозе 4 мг/ч в течение 71,5 часов.

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Дети

Режим дозирования

Дети и подростки в возрасте от 1 года до 18 лет

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения.

При невозможности проведения пероральной терапии рекомендовано применение эзомепразола парентерально 1 раз в сутки в рамках терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (дозы указаны в таблице ниже).

Как правило, период применения внутривенной формы эзомепразола непродолжителен, пациента следует как можно скорее перевести на пероральный прием препарата.

Рекомендованные дозы Эзомепразол-Белмед при внутривенном введении

Возраст	Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1-11 лет	масса тела <20 кг: 10 мг 1 раз в сутки масса тела ≥20 кг: 10 мг или 20 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
12-18 лет	40 мг 1 раз в сутки	20 мг 1 раз в сутки



Способ применения

Инъекции

Доза 40 мг. 5 мл восстановленного раствора Эзомерпазол-Белмед (8 мг/мл) вводится внутривенно не менее 3 минут.

Доза 20 мг. 2,5 мл или половина восстановленного раствора (8 мг/мл) вводится внутривенно не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Доза 10 мг. 1,25 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводится внутривенно не менее 3 мин. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Инфузии

Доза 40 мг. Восстановленный раствор Эзомерпазол-Белмед вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут.

Доза 20 мг. Половина восстановленного раствора вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Доза 10 мг. Четверть восстановленного раствора вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Приготовление восстановленного 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.

Приготовленный раствор не должен смешиваться или вводиться совместно с другими лекарственными препаратами.

Восстановленный раствор должен быть визуально прозрачным и свободным от частиц, от бесцветного до слегка желтого цвета. Только прозрачный раствор пригоден к использованию. Приготовленный раствор следует использовать в течение 12 часов. Хранить при температуре не выше 25°C. С микробиологической точки зрения раствор следует использовать немедленно.

Флакон предназначен для однократного использования.

Приготовление раствора для инъекций, содержащего 40 мг эзомерпазола

Раствор для инъекций (8 мг/мл) получают путем добавления 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения во флакон, содержащий 40 мг эзомерпазола.

Приготовление раствора для инфузий, содержащего 40 мг эзомерпазола

Раствор для инфузий готовят путем растворения содержимого одного флакона (40 мг эзомерпазола) в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения.

Приготовление раствора для инфузий, содержащего 80 мг эзомерпазола

Раствор для инфузий готовят путем растворения содержимого двух флаконов, содержащих



по 40 мг эзомепразола, в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения.

Побочное действие

Частота побочных реакций приведена в соответствии с классификацией, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нежелательные реакции, которые возможно или вероятно связаны с применением эзомепразола, отмеченные во время клинических испытаний или в постмаркетинговый период, следующие:

Нарушения и заболевания	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкопения, тромбоцитопения	Редко
	панцитопения, агранулоцитоз	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактические реакции/шок	Редко
Нарушения метаболизма и питания	периферические отеки	Нечасто
	гипонатриемия	Редко
	гипомагниемия; тяжелая гипомагниемия может сопровождаться гипокальциемией; гипомагниемия может также сопровождаться гипокалиемией	Частота неизвестна
Психические нарушения	бессонница	Нечасто
	возбуждение, замешательство, депрессия	Редко
	агрессивное поведение, галлюцинации	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	Часто
	головокружение, парестезия, сонливость	Нечасто
	нарушения вкуса	Редко
Нарушения со стороны органа зрения	нечеткость зрения	Нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	вертиго	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	бронхоспазм	Редко



Желудочно-кишечные нарушения	боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, полипы фундальных желез (доброкачественные)	Часто
	сухость во рту	Нечасто
	стоматит, желудочно-кишечный кандидоз	Редко
	микроскопический колит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности «печеночных» ферментов	Нечасто
	гепатиты, иногда сопровождающиеся желтухой	Редко
	печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с уже существующей патологией печени	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	реакции в месте введения лекарственного препарата*	Часто
	дерматит, зуд, сыпь, крапивница	Нечасто
	алопеция, фоточувствительность	Редко
	мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)	Очень редко
	подострая кожная красная волчанка	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	переломы бедра, запястья и позвоночника	Нечасто
	артралгия, миалгия	Редко
	мышечная слабость	Очень редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	тубулоинтерстициальный нефрит (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности)	Редко
	эректильная дисфункция	Частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и	гинекомастия	Очень редко



молочных желез		
Общие нарушения и нарушения в месте введения	общее недомогание, повышенная потливость	Редко

* реакции в месте введения лекарственного препарата отмечались преимущественно в ходе клинического исследования при применении эзомепразола в высокой дозе в течение 3 суток (72 ч). 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 о необратимых нарушениях зрения в отдельных случаях у пациентов в критическом состоянии, которые получали внутривенные инъекции омепразола (рацемат), особенно в больших дозах, но причинно-следственной связи с применением препарата установлено не было.

Данные по безопасности применения эзомепразола у детей согласуются с профилем безопасности у взрослых.

Передозировка

Существует ограниченный опыт преднамеренной передозировки. При пероральном приеме 280 мг эзомепразола описаны такие нежелательные реакции как слабость и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Разовый прием 80 мг эзомепразола внутрь и внутривенное введение 308 мг в течение 24 часов не вызывали каких-либо нежелательных реакций.

Лечение: специфический антидот эзомепразола не известен. Эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. В случае передозировки следует проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования по изучению взаимодействий проводились с участием только взрослых пациентов.

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 абсорбции других препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может привести к снижению всасывания *кетоназола, 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 здоровыми добровольцами приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация - время», максимальная (C_{max}) и минимальная (C_{min}) 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 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 C_{max} *вориконазола* (субстрат изофермента CYP2C19) на 15% и 41%, соответственно.

При применении эзомепразола перорально в дозе 40 мг пациентами, получающими *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.

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 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 тромбозмемических 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 один раз в сутки приводило к увеличению C_{max} 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»).



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 *амоксциллина* 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 эзомепразола

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.

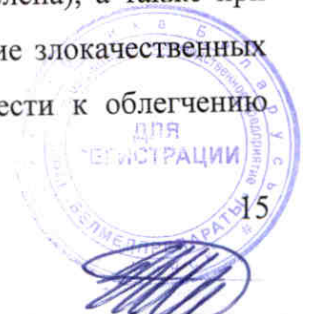
Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, *вориконазола*, может приводить более чем к 2-х кратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы эзомепразола. Коррекция дозы эзомепразола 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 препараты, упомянутые в разделе «Приготовление восстановленного раствора».

Особые указания

При наличии любых тревожных симптомов (например, значительная спонтанная потеря массы тела, повторяющаяся рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии или подозрении на язву желудка, следует исключить наличие злокачественных новообразований, поскольку применение эзомепразола может привести к облегчению симптомов и отсрочке постановки диагноза.



В редких случаях у пациентов, длительное время принимавших омепразол, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела желудка выявлялся атрофический гастрит.

Инфекции ЖКТ

Лечение ингибиторами протонной помпы может привести к незначительному увеличению риска возникновения желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella* и *Campylobacter*.

Всасывание витамина B₁₂

Применение эзомепразола может приводить к уменьшению всасывания витамина B₁₂ (цианокобаламина) за счет возникновения гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать при лечении пациентов со сниженным запасом организма или факторами риска снижения всасывания витамина B₁₂ при длительной терапии.

Гипомагниемия

Тяжелая гипомагниемия наблюдалась у пациентов, получавших ингибиторы протонной помпы, такие как эзомепразол, в течение, по крайней мере, 3 месяцев, а в большинстве случаев в течение года. Серьезные проявления гипомагниемии, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия могут быть не явными и чаще всего игнорируются. Состояние пациентов с гипомагниемией улучшалось после восстановления уровня магния и отмены ингибиторов протонной помпы.

У пациентов, у которых планируется длительное применение ингибиторов протонной помпы или совместное применение ингибиторов протонной помпы с дигоксином, или других лекарственных средств, которые могут вызывать понижение уровня магния (например, диуретики), необходимо определять концентрацию магния в сыворотке крови до начала применения ингибиторов протонной помпы и периодически во время применения.

Нарушения функции почек

Острый тубулоинтерстициальный нефрит наблюдался у пациентов, принимающих омепразол, и может возникнуть на любом этапе терапии омепразолом (см. раздел «Побочное действие»). Острый тубулоинтерстициальный нефрит может прогрессировать до почечной недостаточности.

При подозрении на острый тубулоинтерстициальный нефрит следует прекратить прием омепразола и незамедлительно начать соответствующее лечение.

Риск переломов костей

Прием ингибиторов протонной помпы, в частности, при использовании в больших дозах и в течение длительного времени (> 1 года), может незначительно увеличить риск



возникновения переломов бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у лиц пожилого возраста или при наличии иных соответствующих факторов риска. Данные, полученные в ходе обсервационных исследований, позволяют предположить, что ингибиторы протонной помпы увеличивают общий риск переломов на 10-40%. Также вклад в увеличение риска переломов вносят другие факторы риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать адекватное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и получать адекватные дозы витамина D и кальция.

Подострая кожная красная волчанка

Применение ингибиторов протонной помпы связано с очень редкими случаями подострой кожной красной волчанки. В случае возникновения заболевания, особенно на открытых солнцу участках кожи, и если оно сопровождается артралгией, пациент немедленно должен обратиться за медицинской помощью и лечащему врачу следует рассмотреть вопрос прекращения приема эзомепразола. Возникновение подострой кожной красной волчанки после приема ингибиторов протонной помпы может увеличить риск возникновения подострой кожной красной волчанки с другими ингибиторами протонной помпы.

Совместный прием с другими лекарственными препаратами

Совместное применение эзомепразола с атазанавиром не рекомендуется. В случаях, когда не удастся избежать совместного применения вышеперечисленных лекарственных средств, необходимо проводить мониторинг концентрации атазанавира в сыворотке крови в сочетании с увеличением дозы атазанавира до 400 мг с 100 мг ритонавира, при этом не следует превышать дозу эзомепразола 20 мг.

Эзомепразол является ингибитором фермента CYP2C19. В начале и по окончании терапии с Эзомепразол-Белмед должно быть рассмотрено потенциальное взаимодействие с лекарственными препаратами, подвергающимися метаболизму с помощью фермента CYP2C19. Такое взаимодействие наблюдается между клопидогрелом и эзомепразолом. Клиническая значимость этого взаимодействия является неопределенной. В качестве меры предосторожности, сопутствующее применение Эзомепразол-Белмед и клопидогрела не рекомендовано.

Тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR)

При применении эзомепразола редко сообщали о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций (SCAR), таких как мультиформная эритема (EM), синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), которые могут быть опасны для жизни.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при

появлении любых характерных признаков или симптомов.

При появлении признаков и симптомов тяжелых кожных реакций следует немедленно прекратить применение эзомепразола и при необходимости оказать дополнительную медицинскую помощь/тщательный мониторинг.

Не следует повторно назначать и применять эзомепразол у пациентов с тяжелыми кожными нежелательными реакциями.

Влияние на лабораторные исследования

Повышенный уровень хромогранина А (CgA) может исказить результаты обследования на наличие нейроэндокринных опухолей. Терапию эзомепразолом следует прекратить по крайней мере за 5 дней до начала исследования уровня хромогранина А. Если уровни CgA и гастрин не вернулись в диапазон эталонных значений после первоначального измерения, измерения следует повторить через 14 дней после прекращения лечения ингибитором протонной помпы.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 40 мг, то есть по сути не содержит натрия.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

У некоторых пациентов во время терапии эзомепразолом могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость. Поэтому в период применения эзомепразола необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг.

По 40 мг во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл. Флаконы укупоривают пробками резиновыми и обкатывают колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.



Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь

Юридический адрес и адрес для принятия претензий:

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,

т./ф.: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com.

Адрес места производства:

Республика Беларусь, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30.

Заместитель генерального директора
по инновационному развитию



С.И. Марченко