

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭЗОМЕПРАЗОЛ ДЖ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эзомепразол Дж

Международное непатентованное наименование: эзомепразол

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав:

1 флакон 20 мг

Действующее вещество: эзомепразол натрия 21,3 мг в пересчете на эзомепразол – 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат дигидрат – 1,5 мг, натрия гидроксид - q.s.
для доведения pH до 9,0-11,0.

1 флакон 40 мг

Действующее вещество: эзомепразол натрия 42,5 мг в пересчете на эзомепразол – 40,0 мг.

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат дигидрат – 1,5 мг, натрия гидроксид - q.s.
для доведения pH до 9,0-11,0.

Описание:

Пористая масса в виде таблетки или порошок, белого или почти белого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006962-240120

СОГЛАСОВАН

117293

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 крови после приема внутрь (для оценки концентрации использовался параметр AUC – площадь под кривой «концентрация-время»).

На фоне внутривенного введения эзомепразола в дозе 80 мг 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 приеме внутрь 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 лекарственными препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме крови 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006002-240120

СОГЛАСОВАН

117293

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 крови. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, принимавших внутрь в течение длительного времени лекарственные 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 (ЖКТ). Применение ингибиторов протонной помпы может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванных *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* и у других госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

У детей в возрасте менее 1 месяца и в возрасте 1-11 месяцев на фоне приема внутрь 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

Всасывание и распределение

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

Метаболизм

Эзомепразол подвергается полному метаболизму с участием системы изоферментов 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 крови.

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006062-240120

СОГЛАСОВАН

117293

Общий плазменный клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного введения эзомепразола и 9 л/ч – при повторных введениях. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1,3 часа при повторных введениях эзомепразола один раз в сутки. AUC увеличивается при повторном введении. Это увеличение является время- и дозозависимым, что является следствием снижения метаболизма при «первичном прохождении» через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно, вызванных тем, что эзомепразол и/или его сульфопроизводное ингибирует изофермент CYP2C19.

При повторном внутривенном введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет приблизительно 13,6 мкмоль/л. При приеме внутрь аналогичных доз средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет 4,6 мкмоль/л. Несколько меньше увеличивается общая экспозиция (приблизительно на 30%) при внутривенном введении эзомепразола по сравнению с приемом внутрь.

При внутривенном введении эзомепразола в дозах 40 мг, 80 мг и 120 мг в течение 30 минут с последующим внутривенным введением в дозе 4 мг/ч или 8 мг/ч в течение 23,5 часов была показана линейная зависимость AUC от вводимой дозы.

Выведение

При ежедневном применении один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между введениями, тенденции к кумуляции эзомепразола не отмечается.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию соляной кислоты в желудке. При приеме внутрь до 80% дозы эзомепразола выводится в виде метаболитов почками, другая часть – через кишечник. В моче обнаруживается менее 1% эзомепразола в неизмененном виде.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты со сниженной активностью изофермента CYP2C19

Приблизительно у $2,9 \pm 1,5\%$ населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется с помощью изофермента CYP3A4, и при повторном приеме внутрь эзомепразола в дозе 40 мг один раз в сутки средняя AUC на 100% выше, чем у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19.

Средние значения максимальных концентраций в плазме крови 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.

Пациенты пожилого и старческого возраста

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЛП - 006062-240120
СОГЛАСОВАНО

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

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени скорость метаболизма снижена, что приводит к удвоению AUC для эзомепразола. Тенденции к кумуляции эзомепразола и его метаболитов при введении эзомепразола один раз в сутки не отмечается.

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Дети

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-х дней. Максимальную равновесную концентрацию эзомепразола в плазме крови ($C_{ss,max}$) оценивали через 5 минут 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 1 представлены результаты оценки системной экспозиции эзомепразола в виде геометрических средних (диапазона).

Таблица 1

Возрастная группа	Доза	AUC, мкмоль*ч/л	$C_{ss,max}$ мкмоль/л
0-1 месяц*	0,5 мг/кг (n=6)	7,5 (4,5 – 20,5)	3,7 (2,7 – 5,8)
1-11 месяцев*	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=8)	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	20 мг (n=22)	5,1 (1,5–11,8)	3,9 (1,5–6,7)
	40 мг (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

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006062-240120

СОГЛАСОВАН

117293

неделях) ≥ 32 полных недель и менее 44 полных недель. Возрастная группа от 1 до 11 месяцев включала пациентов со скорректированным возрастом $\geq$ 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 внутривенного 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-х минутной инъекции.

Показания к применению

Взрослые

1. 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, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
 - для профилактики пептических язв, связанных с приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска.
2. Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза.

Дети (в возрасте от 1 года до 18 лет)

1. В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:
 - при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам и другим компонентам препарата;
- детский возраст до 1 года и детский возраст до 18 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- одновременное применение с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006062-240120

СОГЛАСОВАН

117293

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время данные о применении эзомепразола у беременных женщин ограничены.

По результатам доклинических исследований не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия эзомепразола на развитие эмбриона или плода. Введение рацемической смеси эзомепразола также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на животных в период беременности, родов, а также в период постнатального развития.

Применять препарат Эзомепразол Дж во время беременности следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери, превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют сведения о том, выделяется ли эзомепразол в грудное молоко. Применение препарата Эзомепразол Дж противопоказано в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата Эзомепразол Дж в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Взрослые

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

При невозможности проведения терапии препаратом для приема внутрь пациентам может быть рекомендован препарат Эзомепразол Дж парентерально в дозе 20-40 мг 1 раз в сутки.

При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом рекомендуется Эзомепразол Дж в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Для терапии симптомов ГЭРБ Эзомепразол Дж применяют в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Для заживления пептических язв, связанных с приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется Эзомепразол Дж в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Для профилактики пептических язв, связанных с приемом НПВП, рекомендуется Эзомепразол Дж в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Как правило, период лечения внутривенной формой непродолжителен, пациента следует как можно быстрее перевести на прием препарата внутрь.

Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза



117293

После эндоскопического гемостаза рекомендуется препарат Эзомепразол Дж в дозе 80 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией Эзомепразола Дж в дозе 8 мг/ч в течение 3-х суток (72 часов). После окончания парентеральной терапии для подавления секреции соляной кислоты рекомендуется антисекреторная терапия (например, эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель).

Инъекции

Доза 40 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж (5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Доза 20 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж (2,5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Инфузии

Доза 40 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут.

Доза 20 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут.

Доза 80 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут.

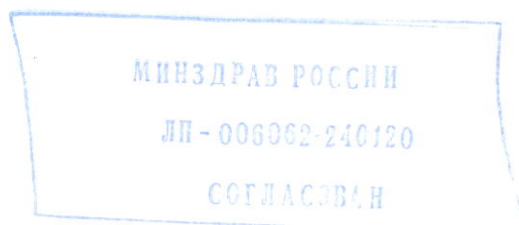
Доза 8 мг/ч

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж вводится в виде продленной внутривенной инфузии в течение 71,5 часов (8 мг/ч). Условия и срок хранения приготовленного раствора см. в подразделе «Приготовление раствора».

Дети (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 рефлюкс-эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни — Эзомепразол Дж парентерально 1 раз в сутки, как часть терапии ГЭРБ (рекомендации по дозированию представлены в таблице 2).



117293

Как правило, период лечения внутривенной формой эзомепразола должен быть непродолжительным, пациента следует как можно быстрее перевести на прием препарата внутрь.

Таблица 2

Рекомендации по дозированию Эзомепразола Дж у детей

Возраст	Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1-11 лет	Масса тела менее 20 кг: 10 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
	Масса тела 20 кг и более: 10 или 20 мг 1 раз в сутки	
12-17 лет	40 мг 1 раз в сутки	20 мг 1 раз в сутки

Инъекции

Доза 40 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж (5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Доза 20 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж (2,5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Доза 10 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж (1,25 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Инфузии

Доза 40 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж (5 мл, 8 мг/мл) вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут.

Доза 20 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж (2,5 мл, 8 мг/мл) вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут.

Доза 10 мг

Приготовленный раствор Эзомепразола Дж (1,25 мл, 8 мг/мл) вводится в виде внутривенной инфузии в течение не менее 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006062-240120

СОГЛАСОВАН

117293

Условия и срок хранения приготовленного раствора см. в подразделе «Приготовление раствора».

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата Эзомепразол Дж у пациентов с нарушениями функции почек не требуется. В связи с ограниченным опытом клинического применения препарата Эзомепразол Дж у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

ГЭРБ: коррекция дозы препарата Эзомепразол Дж у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени максимальная суточная доза составляет 20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Кровотечение из пептической язвы: коррекции дозы препарата Эзомепразол Дж у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется следующий режим дозирования препарата Эзомепразол Дж: 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 и старческого возраста

Коррекции дозы препарата Эзомепразол Дж у пациентов пожилого и старческого 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.

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

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.

Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

117293

Инъекции 40 мг

Раствор для инъекций (8 мг/мл) готовится путем добавления 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения во флакон с 40 мг эзомепразола. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Инфузия 40 мг

Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с 40 мг эзомепразола в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения.

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. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Инъекции 20 мг

Раствор для инъекций (8 мг/мл) готовится путем добавления 2,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения во флакон с 20 мг эзомепразола. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Инфузия 20 мг

Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с 20 мг эзомепразола в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения.

Инъекции 10 мг

Раствор для инъекций (8 мг/мл) готовится путем добавления 2,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения во флакон с 20 мг эзомепразола. Половина (1,25 мл) приготовленного раствора вводится внутривенно

или

Раствор для инъекций (8 мг/мл) готовится путем добавления 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения во флакон с 40 мг эзомепразола. Четверть (1,25 мл) приготовленного раствора вводится внутривенно.

Инфузия 10 мг

Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с 20 мг эзомепразола в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения. Половина приготовленного раствора вводится в виде внутривенной инфузии

или



Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с 40 мг эзомепразола в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для внутривенного введения. Четверть приготовленного раствора вводится в виде внутривенной инфузии.

Побочное действие

Ниже приведены нежелательные реакции, отмеченные при внутривенном введении и пероральном приеме эзомепразола.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$, включая единичные случаи), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *редко* - лейкопения, тромбоцитопения; *очень редко* - агранулоцитоз, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: *редко* - реакции повышенной чувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *нечасто* - периферические отеки; *редко* - гипонатриемия; *очень редко* - гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.

Нарушения со стороны психики: *нечасто* - бессонница; *редко* - депрессия, возбуждение, замешательство; *очень редко* - галлюцинации, агрессивное поведение.

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* - головная боль; *нечасто* - головокружение, парестезии, сонливость; *редко* - нарушение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения: *редко* - нечеткость зрения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *редко* - бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* - боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, рвота; *нечасто* - сухость во рту; *редко* - стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта; *очень редко* - микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *нечасто* - повышение активности «печеночных» ферментов; *редко* - гепатит (с желтухой или без), *очень редко* - печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006062-240120

СОГЛАСОВАН

117293

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – реакции в месте введения*; нечасто - дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница; редко - алоpecia, фотосенсибилизация; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - артралгия, миалгия; очень редко - мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко - гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко – слабость, повышенное потоотделение.

*реакции в месте введения эзомепразола, в основном, отмечались в клиническом исследовании при применении эзомепразола в высокой дозе в течение 3 суток (72 часа).

Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при внутривенном введении омепразола пациентам в критическом состоянии, особенно при введении высоких доз, причинно-следственной связи с приемом препарата не установлено.

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

Передозировка

Симптомы

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки. При приеме 280 мг эзомепразола внутрь были описаны слабость и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Разовый прием 80 мг эзомепразола внутрь и внутривенное введение 308 мг в течение 24 часов не вызывали каких-либо отрицательных последствий.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. Специфический антидот неизвестен. Эзомепразол Дж хорошо связывается с белками плазмы крови, поэтому диализ малоэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования по изучению взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006062-240120

СОГЛАСОВАН

117293

Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении эзомепразолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к снижению или повышению абсорбции других лекарственных препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим лекарственным препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может привести к снижению всасывания *кетоназола*, *итраконазола* и *эрлотиниба*, а также повышению всасывания таких лекарственных 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 лекарственных 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 плазме крови. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (AUC, максимальная и минимальная концентрации уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира на 400 мг не компенсировало воздействие омепразола на биодоступность атазанавира. При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в плазме крови, при совместном применении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакодинамические и фармакокинетические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными лекарственными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

Эзомепразол ингибирует изофермент CYP2C19 – основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Совместное применение эзомепразола с другими лекарственными 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 крови и потребовать снижения дозы. При одновременном приеме внутрь 30 мг эзомепразола и *диазепама* на 45% снижается клиренс диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19. При

одновременном приеме внутрь 40 мг эзомепразола и *фенитоина* у пациентов с эпилепсией на 13% повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме крови. В связи с этим рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме крови в начале терапии эзомепразолом и при его отмене. Применение омепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки приводило к увеличению AUC и максимальной концентрации *вориконазола* (субстрат изофермента CYP2C19) на 15% и 41% соответственно.

При применении эзомепразола внутрь 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 контроль МНО в начале и по окончании совместного применения этих лекарственных препаратов.

По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между *клопидогрелом* (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сутки) и эзомепразолом (40 мг/сутки 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 данного взаимодействия не ясна. В клиническом исследовании с участием более 3760 пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг/сутки, одновременно с терапией *клопидогрелом* или АСК (ацетилсалициловой кислотой), и в дополнительном (post-hoc) анализе клинических исходов масштабных исследованиях с участием более 47000 пациентов не было показано повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, включая эзомепразол. Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска тромбоэмболических ССО на фоне совместного применения клопидогрела и ингибиторов протонной помпы. При применении клопидогрела с фиксированной комбинацией эзомепразола 20 мг 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 одинаковы, что вероятно, связано с одновременным применением АСК в низкой дозе.

Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению максимальной концентрации и AUC *цилостазола* на 18% и 26% соответственно; для

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006902-240120

СОГЛАСОВАН

117293

одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69% соответственно.

У здоровых добровольцев одновременный прием внутрь эзомепразола в дозе 40 мг и *цизаприда* на 32% повышал величину AUC и на 31% увеличивал $T_{1/2}$ для *цизаприда*; максимальные концентрации *цизаприда* в плазме крови 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 плазме крови.

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации *метотрексата* на фоне одновременного применения с ингибиторами протонной помпы. При применении высоких доз *метотрексата* следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Показано, что эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики *амоксциллина* и *хинидина*.

Исследований по изучению взаимодействий эзомепразола с другими лекарственными препаратами при его внутривенном введении 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 по строгим медицинским контролем 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/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 нарушениями функции печени тяжелой степени и при длительном его применении.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как, *рифампицин* и *зверобой продырявленный*, при одновременном применении с

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006062-240120

СОГЛАСОВАН

117293

эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола.

Для растворения эзомепразола должны использовать лекарственные препараты, упомянутые в раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Приготовление раствора».

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 терапия препаратом Эзомепразол Дж 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.

Результаты отдельных наблюдательных исследований 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В связи с тем, что во время терапии препаратом Эзомепразол Дж могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 006062-240120

СОГЛАСОВАН

117293

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20мг и 40 мг.

По 20 мг или 40 мг эзомепразола во флаконы из бесцветного прозрачного стекла (гидролитический тип I) вместимостью 5 мл, закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с защитными пластиковыми крышками контроля первого вскрытия. На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

Станекс Драгз энд Кемикалз Пвт. Лтд., Индия

Участок №112, ИДА, Черлапалли, Фаза III, Хайдарабад-500059, штат Телангана, Индия

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Джодас Экспоим», Россия

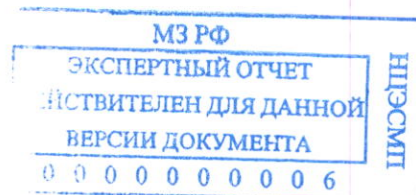
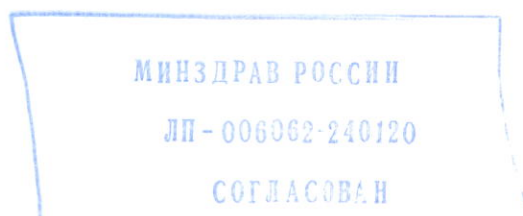
109651, г. Москва, ул. Перерва, д.9, стр.1

Телефон/факс: +7(499) 503-01-92

E-mail: jodasexpoim@gmail.com

Директор по экономике
ООО «Джодас Экспоим»

Джиоти Лумба



117293