МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003136 - 100815
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭЗОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: ЭЗОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА

Международное непатентованное название: эзомепразол

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые

СОСТАВ

Таблетки кишечнорастворимые, 20 мг

Активное вещество: эзомепразола магния дигидрат – 21,7 мг (в пересчете на эзомепразол - 20,0 мг).

Вспомогательные вещества:

ядро: сахарная крупка (сахароза 8,1 мг, крахмал кукурузный 0,7 мг) 8,8 мг; гипромеллоза 3cP 8,7 мг; гипролоза 6,6 мг; полисорбат 80 1,9 мг; тальк 10,9 мг;

оболочка: магния стеарат 0,9 мг; метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1], 30 % дисперсия 28,5 мг; триэтилцитрат 8,5 мг; глицерил моностеарат 4,3 мг; стеароилмакроголглицериды 0,3 мг; целлюлоза микрокристаллическая (180 мкм) 209,1 мг; целлюлоза микрокристаллическая (100 мкм) 108,7 мг; натрия стеарилфумарат 1,1 мг; Опадрай® розовый 5B94241 (гипромеллоза 60%, титана диоксид 31,29%, макрогол 8%, краситель железа оксид красный 0,4%, краситель железа оксид желтый 0,31%) 21,0 мг.

Таблетки кишечнорастворимые, 40 мг

Активное вещество: эзомепразола магния дигидрат – 43,4 мг (в пересчете на эзомепразол - 40,0 мг).

Вспомогательные вещества:

ядро: сахарная крупка (сахароза 16,1 мг, крахмал кукурузный 1,4 мг) 17,5 мг; гипромеллоза 3cP 17,3 мг; гипролоза 13,1 мг; полисорбат 80 3,9 мг; тальк 21,8 мг;

оболочка: магния стеарат 1,9 мг; метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1], 30 % дисперсия 57,0 мг; триэтилцитрат 17,1 мг; глицерил моностеарат 8,6 мг; стеароилмакроголглицериды 0,6 мг; целлюлоза микрокристаллическая (180 мкм) 257,1 мг; целлюлоза микрокристаллическая (100 мкм) 139,2 мг; натрия стеарилфумарат 1,5 мг;

Опадрай® розовый 5В94243 (гипромеллоза 60%, титана диоксид 29,83%, макрогол 8%, краситель железа оксид красный 2,13%, краситель железа оксид черный 0,04%) 24,0 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 20 мг: двояковыпуклые таблетки овальной формы светло-розового цвета, покрытые оболочкой, с гравировкой «20» на одной стороне.

Таблетки 40 мг: двояковыпуклые таблетки овальной формы розового цвета, покрытые оболочкой, с гравировкой «40» на одной стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Желез желудка секрецию понижающее средство – протонного насоса ингибитор.

Код АТХ: A02BC05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Эзомепразол является S-изомером омепразола. Препарат снижает секрецию соляной кислоты в желудке за счет специфических целевых механизмов действия. Препарат является специфическим ингибитором протонной помпы в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. S-изомер и R-изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

Локализация и механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием; препарат концентрируется и переходит в активную форму в резко кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток, где он ингибирует протонный насос - фермент АТФ-азу. Эзомепразол ингибирует как базальную, так и стимулированную желудочную секрецию.

Влияние на секрецию кислоты в желудке

После приема эзомепразола внутрь в дозе 20 мг или 40 мг терапевтический эффект развивается в течение 1 часа. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней по 20 мг 1 раз в сутки среднее максимальное выделение соляной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90% при измерении через 6-7 часов после приема дозы на 5-й день лечения.

У пациентов с симптоматической ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) через 5 дней ежедневного приема эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг pH в желудке была выше 4,0 в течение в среднем 13 и 17 часов в сутки соответственно. Среди пациентов, принимающих препарат в дозе 20 мг в сутки, поддержание pH в желудке на уровне выше

4,0 в течение 8, 12 и 16 часов достигалось у 76 %, 54 % и 24 % пациентов соответственно. При применении 40 мг эзомепразола в сутки это соотношение составляло 97 %, 92 % и 56 % соответственно.

Отмечается корреляция между концентрацией препарата в плазме и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC - площадь под кривой «концентрация - время»).

Терапевтический эффект снижения кислотности

При приеме эзомепразола в дозе 40 мг в сутки излечение рефлюксного эзофагита наступает приблизительно у 78 % пациентов через 4 недели лечения и у 93% - через 8 недель лечения.

Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение одной недели приводило к успешной эрадикации *H. pylori* приблизительно у 90 % пациентов.

Пациентам с неосложненной язвой двенадцатиперстной кишки после недельного курса эрадикационного лечения не требуется последующая монотерапия антисекреторными препаратами для эффективного лечения язвы и устранения симптомов.

Эффективность эзомепразола при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании у пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.

Другие эффекты снижения кислотности

Во время лечения антисекреторными препаратами содержание гастрина в плазме крови повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения кислотности желудочного сока также увеличивается уровень хромогранина А (CgA).

Возможно, что увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток связано с увеличением концентрации гастрина в сыворотке крови, которое наблюдаются у некоторых пациентов при длительном лечении эзомепразолом.

В ходе длительного лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, отмечалось некоторое повышение частоты возникновения железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты имеют доброкачественный характер и подвергаются обратному развитию. Снижение кислотности желудочного сока за счет любых препаратов, включая ингибиторы протонного насоса, приводит к повышению количества бактерий в желудке (которые обычно присутствуют в желудочно-кишечном тракте). Лечение ингибиторами протонного насоса может привести к незначительному увеличению риска желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella spp.* и

Campylobacter spp.

В ходе двух проведенных сравнительных исследований с ранитидином в качестве активного препарата сравнения, эзомепразол показал более высокую эффективность в отношении лечения пептических язв у пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Фармакокинетика

Всасывание и распределение.

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для приема внутрь используют таблетки, содержащие гранулы препарата, оболочка которых устойчива к действию желудочного сока. В условиях *in vivo* лишь незначительная часть эзомепразола превращается в R-изомер. Эзомепразол быстро абсорбируется, максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1-2 часа после приема. Абсолютная биодоступность после однократного приема дозы 40 мг составляет 64 % и возрастает до 89 % на фоне многократного приема 1 раз в сутки. Для дозы 20 мг эзомепразола эти показатели составляют 50 % и 68 % соответственно. Объем распределения при равновесной концентрации у здоровых субъектов составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Связывание с белками плазмы составляет 97 %.

Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола в желудке, однако это не оказывает существенного влияния на его эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

Метаболизм и выведение.

Эзомепразол полностью метаболизируется с участием ферментов системы цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизируется при участии полиморфной формы изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксилированные и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм остальной части препарата осуществляется за счет другого специфического изофермента CYP3A4, при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющийся основным метаболитом, определяемым в плазме крови.

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

Общий плазменный клиренс составляет примерно 17 л/час после однократного приема препарата и 9 л/час после многократного приема. Период полувыведения из плазмы крови составляет 1,3 часа при многократном приеме 1 раз/сутки. Фармакокинетика эзомепразола была изучена при применении дозы по 40 мг два раза в сутки. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивалась при

повторном введении эзомепразола. Дозозависимое увеличение AUC при повторном приеме эзомепразола носит нелинейный характер. Такая зависимость от времени и дозы является следствием снижения метаболизма эзомепразола при первом прохождении, а также следствием снижения системного клиренса, вероятно связанного с тем, что эзомепразол и/или его сульфоновый метаболит ингибируют изофермент CYP2C19. При ежедневном приеме 1 раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы крови во время интервала между приемами, и при этом не накапливается.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочной кислоты. При приеме внутрь до 80% дозы препарата выводится в виде метаболитов почками, остальное количество выводится через кишечник. В моче обнаруживается менее 1% неизмененного эзомепразола.

Особенности фармакокинетики в некоторых группах пациентов.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола не претерпевает значительных изменений.

После однократного приема 40 мг эзомепразола среднее значение AUC у женщин на 30% превышает таковое у мужчин. При ежедневном приеме препарата один раз в сутки различий в фармакокинетике у мужчин и женщин не отмечается. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью скорость метаболизма снижена, что приводит к увеличению значения AUC для эзомепразола в 2 раза.

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

У детей в возрасте 12-18 лет после повторного приема 20 мг и 40 мг эзомепразола значение AUC и время достижения максимальной концентрации (t_{max}) в плазме крови было сходно со значениями AUC и t_{max} у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс - эзофагита для предотвращения рецидива;

- симптоматическое лечение ГЭРБ.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В составе комбинированной терапии:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori;*
- профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori.*

Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива).

Пациенты, длительно принимающие НПВП:

- лечение язвы желудка, вызванной приемом НПВП;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванной приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска.

Синдром Золлингера - Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе, идиопатическая гиперсекреция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата.
- Наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо - галактозная мальабсорбция или сахаразо - изомальтазная недостаточность.
- Детский возраст до 12 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов) и детский возраст старше 12 лет по другим показаниям кроме ГЭРБ.
- Совместный прием с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Период кормления грудью.

С осторожностью: при тяжелой почечной недостаточности (опыт применения ограничен), во время беременности.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

В настоящее время нет достаточного количества данных о применении эзомепразола во время беременности. Данные по применению рацемической смеси омепразола, полученные в ходе эпидемиологических исследований, указывают на отсутствие тератогенного или фетотоксического эффекта. Исследования на животных не указывают

на прямое или косвенное вредное воздействие эзомепразола на развитие эмбриона или плода, а также на течение родов или постнатальное развитие.

Назначать препарат беременным следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Не известно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком. Поэтому назначать эзомепразол во время кормления грудью не рекомендуется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначается внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая жидкостью. Таблетки нельзя разжевывать или дробить.

Для пациентов с затруднением глотания можно растворять таблетки в половине стакана негазированной воды (не следует использовать другие жидкости, так как защитная оболочка микрогранул может раствориться), размешивая до растворения таблетки, после чего взвесь микрогранул следует выпить сразу или в течение 30 минут, затем снова наполнить стакан водой наполовину, размещать остатки и выпить. Не следует разжевывать или дробить микрогранулы.

Для пациентов, которые не могут глотать, таблетки следует растворять в негазированной воде и вводить через назогастральный зонд. Указания по подготовке и введению препарата через назогастральный зонд приведены в разделе «Введение препарата через назогастральный зонд».

Взрослые и дети с 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита: по 40 мг препарата Эзомепразол Зентива один раз в сутки в течение 4-х недель.

Рекомендуется дополнительный 4-х недельный курс лечения в случаях, когда после первого курса заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы.

Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива: по 20 мг препарата Эзомепразол Зентива один раз в сутки.

Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: по 20 мг препарата Эзомепразол Зентива один раз в сутки пациентам без эзофагита. Если после 4-х недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата «при необходимости», т.е. принимать препарат Эзомепразол Зентива по 20 мг один раз в сутки при возобновлении симптомов. Для пациентов, принимающих НПВП и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме «при необходимости».

Взрослые

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

В составе комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori:*

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori:* Эзомепразол Зентива 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели;
- профилактика рецидивов пептических язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori:* Эзомепразол Зентива 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели.

Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива):

Эзомепразол Зентива по 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель после окончания внутривенной терапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка.

Пациенты, длительно принимающие НПВП:

- лечение язвы желудка, связанной с приемом НПВП: Эзомепразол Зентива по 20 мг или 40 мг один раз в сутки. Длительность лечения составляет 4-8 недель.
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП: Эзомепразол Зентива по 20 мг или 40 мг один раз в сутки.

Состояния, связанные с патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе, синдром Золлнигера-Эллисона и идиопатическая гиперсекреция:

Рекомендуемая начальная доза препарата Эзомепразол Зентива - 40 мг два раза в сутки. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Имеется опыт применения препарата в дозах по 80 мг 2 раза в сутки.

Почечная недостаточность: коррекция дозы препарата не требуется. Однако, опыт применения эзомепразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен; в связи с этим, при назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность (см. раздел «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность: при легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг.

Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы препарата не требуется.

Введение препарата через назогастральный зонд.

При назначении препарата через назогастральный зонд:

1. Поместите таблетку в шприц и заполните шприц 25 мл воды и приблизительно 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл питьевой воды для того, чтобы предотвратить засорение зонда гранулами таблетки.
2. Немедленно взболтайте шприц в течение примерно двух минут для растворения таблетки.
3. Держите шприц наконечником вверх и убедитесь, что наконечник не засорился.
4. Введите наконечник шприца в зонд, продолжая удерживать его направленным вверх.
5. Встряхните шприц и переверните его наконечником вниз. Немедленно введите 5-10 мл растворенного препарата в зонд. После введения верните шприц в прежнее положение и взболтайте (шприц должен удерживаться наконечником вверх во избежание засорения наконечника),
6. Переверните шприц наконечником вниз и введите еще 5-10 мл препарата в зонд. Повторяйте данную операцию, пока шприц не опустеет.
7. В случае остатка части препарата в виде осадка в шприце заполните шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторите операции, описанные в пункте 5 и 6. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения):

- очень частые – более 1/10,
- частые – от более 1/100 до менее 1/10,
- нечастые – от более 1/1000 до менее 1/100,
- редкие – от более 1/10000 до менее 1/1000,
- очень редкие – от менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: редкие – реакции гиперчувствительности (лихорадка, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/шок).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечастые - периферические отеки; редкие – гипонатриемия; очень редкие - гипомагниемия (тяжелая гипомагниемия может коррелировать с гипокальциемией).

Нарушения психики: нечастые – бессонница, сонливость; редкие – возбуждение,

спутанность сознания, депрессия; очень редкие - агрессия, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы: частые - головная боль; нечастые – головокружение, парестезия; редкие – нарушение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения: редкие – нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органов слуха и равновесия: нечастые – вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редкие – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частые - боль в животе, запор, диарея, вздутие живота, тошнота, рвота; нечастые – сухость во рту; редкие – стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта; частота неизвестна - микроскопический колит.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые – дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редкие – алопеция, фоточувствительность; очень редкие - полиморфная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – переломы шейки бедра, костей запястья, позвонков; редкие – артралгия, миалгия; очень редкие - мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы: очень редкие - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: очень редкие – гинекомастия.

Общие расстройства и осложнения в месте введения: редкие – недомогание, повышенная потливость.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки. Прием эзомепразола внутрь в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Разовый прием 80 мг эзомепразола не вызывал каких-либо отрицательных последствий. Антидот эзомепразола неизвестен. Препарат хорошо связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лекарственные средства с pH-зависимой абсорбцией

Снижение внутрижелудочной кислотности во время лечения эзомепразолом может увеличить или уменьшить абсорбцию лекарственных препаратов, если механизм абсорбции зависит от кислотности в желудке.

Эзомепразол, как антациды и другие препараты, снижающие секрецию соляной кислоты в желудке, может приводить к снижению абсорбции кетоконазола и итраконазола.

Всасывание дигоксина может увеличиться во время лечения эзомепразолом. Сопутствующее лечение омепразолом (20 мг в день) и дигоксином у здоровых субъектов увеличивало биодоступность дигоксина на 10% (до 30% у двух из десяти субъектов). Токсическое воздействие дигоксина отмечалось редко. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при применении эзомепразола в высоких дозах у пациентов пожилого возраста. Поэтому следует усилить мониторинг содержания дигоксина в крови.

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 назначении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омерпазолом, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Совместное назначение 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 (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 назначении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке. При назначении 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.

При применении эзомепразола в сочетании с препаратами, участвующими в метаболизме изофермента CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазменные концентрации этих препаратов могут увеличиваться, что может потребовать снижения дозы. Это в особенности необходимо учитывать при

назначении эзомепразола для лечения в режиме «при необходимости». Одновременное применение 30 мг эзомепразола приводит к снижению клиренса диазепама на 45%, являющегося субстратом изофермента CYP2C19. Одновременное применение 40 мг эзомепразола приводит к увеличению остаточной концентрации фенитоина в плазме крови у пациентов с эпилепсией на 13%. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрации фенитоина в плазме крови в начале лечения эзомепразолом и при его отмене.

Совместный прием варфарина с 40 мг эзомепразола не приводит к изменению времени коагуляции у пациентов, длительно принимающих варфарин. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомепразола. Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других производных кумарина.

Совместный прием цизаприда с 40 мг эзомепразола приводит к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда у здоровых добровольцев: AUC - на 32% и периода полувыведения на 31%, однако максимальная концентрация цизаприда в плазме крови при этом значительно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомепразола не увеличивалось (см. раздел «Особые указания»).

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола.

В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2CI9 и CYP3A4. Совместное его применение с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки), который ингибирует изофермент CYP3A4, приводит к увеличению значения AUC эзомепразола в 2 раза. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить к более чем 2-х кратному увеличению значения AUC эзомепразола. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы препарата. Коррекция дозы может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительной терапии.

Препараты, которые индуцируют изоферменты CYP2C19 или CYP3A4, или оба фермента (такие как рифампицин и зверобой), могут приводить к снижению концентраций эзомепразола в сыворотке крови за счет более интенсивного метаболизма препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка)

следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение эзомепразолом может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза.

Пациенты, принимающие препарат в течение длительного периода (особенно более года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.

Пациенты, принимающие Эзомепразол Зентива «по необходимости», должны быть проинструктированы о необходимости связаться со своим врачом при изменении характера симптомов. Принимая во внимание колебания концентрации эзомепразола в плазме при назначении терапии «по необходимости», следует учитывать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При назначении эзомепразола для эрадикации *Helicobacter pylori* должна учитываться возможность лекарственных взаимодействий для всех компонентов терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому при назначении эрадикационной терапии пациентам, получающим другие препараты, метаболизирующиеся с участием изофермента CYP3A4 (например, цизаприд), необходимо учитывать возможные противопоказания и взаимодействия кларитромицина с этими лекарственными средствами.

Таблетки Эзомепразол Зентива содержат сахарозу, поэтому они противопоказаны пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахаразо-изомальтазной недостаточностью.

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

Влияние на показатели лабораторных исследований.

Эзомепразол способен вызвать повышение уровня хромогранина А, что может искажать результаты обследований при нейроэндокринных опухолях. Во избежание этих проблем, лечение эзомепразолом следует временно приостановить, как минимум за пять дней до определения хромогранина А.

Эзомепразол, как и все лекарственные препараты, снижающие кислотность, может привести к снижению всасывания витамина B_{12} (цианокобаламина) в связи с гипо- или ахлоргидрией. Это следует учитывать у пациентов с факторами риска снижения абсорбции витамина B_{12} при долгосрочной терапии.

При применении ингибиторов протонного насоса, особенно при их использовании в больших дозах и в течение продолжительного периода (> 1 года) возможен риск возникновения переломов шейки бедра, костей запястья и позвонков (особенно у пожилых пациентов).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

В связи с тем, что во время терапии препаратом Эзомепразол Зентива могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки кишечнорастворимые, 20 мг, 40 мг.

По 5, 7 или 10 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера по 5 таблеток, по 1, 2 или 4 блистера по 7 таблеток, по 3, 5, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Произведено ЭТИФАРМ, Франция

Шмен де ля Пудриер, 76120 г. Гран-Квийи, Франция.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел: (495) 721-16-66/67/68

Факс: (495) 721-16-69

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.