МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

## ЭЗОМЕПРАЗОЛ-СЗ
наименование лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005307 - 210119
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер**:

**Торговое наименование**: Эзомепразол-СЗ

**Международное непатентованное наименование**: эзомепразол

**Лекарственная форма**: капсулы кишечнорастворимые

**Состав:**
1 капсула содержит:
*действующее вещество*:
эзомепразол субстанция пеллеты – 89 мг, 178 мг
эзомепразола магния тригидрата – 22,306 мг, 44,612 мг
в пересчете на эзомепразол – 20 мг, 40 мг
[*ядро пеллет:* эзомепразола магния тригидрат – 22,306 мг, 44,612 мг, сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная) – 26,388 мг, 52,776 мг, натрия карбонат – 2,374 мг, 4,748 мг, повидон К-30 – 0,594 мг, 1,188 мг, натрия фосфат двузамещенный – 2,374 мг, 4,748 мг, натрия лаурилсульфат – 0,445 мг, 0,890 мг;
*оболочка пеллет:* гипромеллоза (5cps) – 10,905 мг, 21,810 мг, титана диоксид – 4,45 мг, 8,90 мг, тальк – 3,856 мг, 7,712 мг, гипромеллозы фталат – 13,913 мг, 27,826 мг, цетиловый спирт – 1,395 мг, 2,790 мг].
*вспомогательные вещества*:
Капсулы твердые желатиновые № 3 (дозировка 20 мг)
Корпус: титана диоксид – 2,0 %,
желатин – до 100 %
Крышечка: краситель азорубин (краситель кармазин) – 0,6619 %,
индигокармин – 0,0286 %,
титана диоксид – 0,6666 %,
желатин – до 100 %
Капсулы твердые желатиновые № 1 (дозировка 40 мг)
Корпус: титана диоксид – 1,0 %,
железа оксид желтый – 0,192 %
желатин – до 100 %
Крышечка: железа оксид черный – 0,53 %,
железа оксид красный – 0,93 %,
титана диоксид – 0,3333 %,
железа оксид желтый – 0,20 %,
желатин – до 100 %

**Описание**
Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус белого цвета с крышечкой темно-красного цвета (дозировка 20 мг); твердые желатиновые капсулы № 1, корпус желтого цвета с крышечкой коричневого цвета (дозировка 40 мг).
Содержимое капсул – сферические пеллеты белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** понижающее секрецию желудочных желез средство – протонного насоса ингибитор

**Код АТХ**: A02BC05

**Фармакологические свойства**
***Фармакодинамика***
Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путём специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках желудка. S- и R- изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.
*Механизм действия*
Эзомепразол является слабым основанием, которое переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальнах 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 кислоты в желудке*
Действие эзомепразола развивается в течение 1 часа после перорального приема 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней в дозе 20 мг один раз в сутки средняя максимальная концентрация соляной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90 % (при измерении концентрации кислоты через 6-7 часов после приема препарата на 5-й день терапии).
У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного перорального приёма эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось в течение, в среднем, 13 и 17 часов из 24 часов. На фоне приёма эзомепразола в дозе 20 мг в сутки, значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось не менее 8, 12 и 16 часов у 76 %, 54 % и 24 % пациентов, соответственно. Для 40 мг эзомепразола это соотношение составляет 97 %, 92 % и 56 %, соответственно.
Выявлена корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC (площадь под кривой «концентрация-время»).
*Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты*

При приеме Эзомепразола-СЗ в дозе 40 мг заживление рефлюкс-эзофагита наступает приблизительно у 78 % пациентов через 4 недели терапии и у 93 % – через 8 недель терапии.

Лечение Эзомепразолом-СЗ в дозе 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение одной недели приводит к успешной эрадикации *Helicobacter pylori* приблизительно у 90 % пациентов.

Пациентам с неосложненной язвенной болезнью после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка, для заживления язвы и устранения симптомов.

Эффективность Эзомепразола-СЗ при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.

*Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции соляной кислоты*

Во время лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме крови повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния необходимо временно прекратить прием эзомепразола за 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

У некоторых пациентов, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с повышением концентрации гастрина в плазме крови. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного 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 бактериями рода *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* и, у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

В ходе двух проведенных сравнительных исследований с ранитидином эзомепразол показал лучшую эффективность в отношении заживления язв

желудка у пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

В ходе двух исследований эзомепразол показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, получивших НПВП (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

***Фармакокинетика***

*Всасывание и распределение*

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому принимается внутрь в виде кишечнорастворимых капсул, содержащих пеллеты препарата, оболочка которых так же устойчива к действию желудочного сока. В условиях in vivo незначительная часть эзомепразола переходит в R-изомер. Эзомепразол быстро всасывается, достигая максимальных концентраций в плазме крови примерно через 1 - 2 ч после приёма внутрь. Абсолютная биодоступность составляет 64 % после приема однократной дозы 40 мг, которая возрастает до 89 % на фоне ежедневного приема эзомепразола один раз в сутки. Биодоступность для эзомепразола в дозе 20 мг составляет 50 % и 68 %, соответственно. Объём распределения в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составляет примерно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы крови – 97 %.

Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола, при этом не имеет существенного клинического значения.

*Метаболизм и выведение*

Эзомепразол полностью метаболизируется с участием системы изоферментов цитохрома Р450 в печени. Большая часть метаболизируется с участием полиморфного изофермента CYP2C19, который отвечает за образование гидрокси- и деметилированных метаболитов. Остальная часть эзомепразола метаболизируется изоферментом CYP3A4, отвечающего за образования сульфона эзомепразола, основного метаболита в плазме крови.

Общий плазменный клиренс после приёма однократной дозы составляет примерно 17 л/ч и 9 л/ч – после многоразового приема. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1,3 ч при длительном приеме препарата один раз в сутки. Площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) увеличивается при повторном приеме. Дозозависимое увеличение AUC при повторном применении носит нелинейный характер вследствие снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, снижения клиренса, вероятно вызванного ингибированием изофермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфосодержащего метаболита. При однократном ежедневном приёме эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между приемами.

Эзомепразол не кумулирует.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию соляной кислоты в желудке. Почти 80 % принятой внутрь дозы эзомепразола

выводится почками в виде метаболитов, а остальная часть – через кишечник. В моче обнаруживается менее 1 % неизмененного эзомепразола.

***Фармакокинетика у отдельных групп пациентов***

Примерно у *2,9±1,5 % населения снижена активность изофермента CYP2C19.* У таких пациентов метаболизм эзомепразола осуществляется преимущественно изоферментом CYP3A4. После многократного приёма эзомепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки среднее значение AUC примерно в 2 раза выше, чем у пациентов со сниженной активностью CYP2C19. Средние значения максимальных плазменных концентраций ($C_{max}$) при этом увеличиваются примерно на 60 %.

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

После однократного приема 40 мг эзомепразола среднее значение AUC у женщин примерно на 30 % выше, чем у мужчин. В дальнейшем при систематическом ежедневном приеме эзомепразола один раз в сутки различий в фармакокинетике у пациентов *обоих полов* не наблюдалось. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения препарата.

Метаболизм эзомепразола может быть нарушен у людей с *легкими или умеренными нарушениями функции печени.* Скорость метаболизма снижена при тяжелых нарушениях функции печени, что сопровождается двукратным увеличением AUC. Поэтому, максимальная суточная доза эзомепразола у этих пациентов составляет 20 мг.

Изучение у *пациентов со сниженной функцией почек* не проводилось. Поскольку через почки происходит выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, метаболизм эзомепразола у этих пациентов не изменяется.

После повторного приема 20 мг и 40 мг эзомепразола уровни AUC и времени достижения максимальной концентрации ($TC_{max}$) *у детей в возрасте 12-18 лет* и взрослых были одинаковы.

**Показания к применению**

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):
  - лечение эрозивного рефлюкс- эзофагита;
  - длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс- эзофагита с целью профилактики рецидивов;
  - симптоматическое лечение ГЭРБ.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В составе комбинированной антибактериальной терапии с целью эрадикации *Helicobacter pylori*:

- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori,*
- профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori.*

• Пациенты, длительно принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):

- заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска.

• Длительная профилактика рецидивов повторных кровотечений из пептических язв (после внутривенного применения лекарственных средств, понижающих секрецию желудочных желез);

• Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся повышенной желудочной секрецией, в том числе идиопатическая гиперсекреция.

**Противопоказания**

• Повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим компонентам препарата.

• Детский возраст до 12 лет (отсутствуют данные об эффективности и безопасности) и детский возраст старше 12 лет по другим показаниям кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

• Одновременный прием с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

• Наследственная непереносимость фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицит сахаразы-изомальтазы.

**С осторожностью**

Тяжелая почечная недостаточность (опыт применения ограничен).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата Эзомепразол-СЗ возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода, т.к. недостаточно данных о применении эзомепразола у беременных женщин.

В эпидемиологических исследованиях во время применения рацемической смеси омепразола не выявлено фетотоксических эффектов или нарушений развития плода.

В исследованиях с эзомепразолом у животных не выявлено прямого или опосредованного отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода; так же не выявлено прямого или опосредованного отрицательного влияния на течение беременности, родов и в постнатальный период новорожденного. Беременным женщинам следует назначать препарат только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

В настоящее время неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует применять препарат Эзомепразол-СЗ в период кормления грудью.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Для пациентов с затруднённым глотанием содержимое капсул высыпать в половину стакана негазированной воды, размешать и выпить сразу или в течение 30 мин. Затем снова наполнить стакан водой наполовину, ополоснуть стенки стакана и выпить.
Не следует смешивать препарат с другими жидкостями, т.к. это может привести к растворению защитной оболочки пеллет. Пеллеты не следует разжёвывать или раздавливать.
Пациентам, которые не могут самостоятельно глотать, содержимое капсул следует растворить в негазированной воде и ввести эзомепразол через назогастральный зонд. Необходимо проверить соответствие шприца для введения препарата и зонда. Указания по подготовке и введению препарата через назогастральный зонд приведены в подразделе «Введение препарата через назогастральный зонд».

***Взрослые и дети старше 12 лет***

• ***Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):***

- *Эрозивный рефлюксный эзофагит (лечение):* 40 мг 1 раз в сутки в течение 4-х недель. Если после первого курса терапии заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы, рекомендуется дополнительный 4-х недельный курс лечения эзомепразолом.
- *Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива:* 20 мг 1 раз в сутки.
- *Симптоматическое лечение ГЭРБ:* 20 мг 1 раз в сутки – пациентам без эзофагита. Если после 4-х недель терапии не удалось добиться контроля симптомов, необходимо провести повторное обследование пациента. После устранения симптомов можно продолжить прием препарата Эзомепразол-СЗ «по необходимости», т.е. принимать по 20 мг препарата 1 раз в сутки при возникновении симптомов. Пациентам, принимающим НПВП, относящимся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме «по необходимости».

***Взрослые пациенты***

• **Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.**

• **В составе комбинированной антибактериальной терапии с целью эрадикации *Helicobacter pylori***

- *Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с Helicobacter pylori и профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с Helicobacter pylori:*

в состав комбинированной эрадикационной терапии Helicobacter pylori входят: препарат Эзомепразол-СЗ 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются 2 раза в сутки 7 - 14 дней.

• ***Пациенты, длительно принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):***

- *Заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП:* 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 - 8 недель.

- *Профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска:* препарат Эзомепразол-СЗ 20 мг или 40 мг 1 в сутки.

• ***Длительная профилактика рецидивов повторных кровотечений из пептических язв (после внутривенного применения лекарственных средств, понижающих секрецию желудочных желез):*** препарат Эзомепразол-СЗ 40 мг 1 раз в сутки в течение 4-х недель после начатой внутривенно профилактики повторных кровотечений.

• ***Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся повышенной желудочной секрецией, в том числе идиопатическая гиперсекреция:*** начальная доза препарата Эзомепразол-СЗ 40 мг 2 раза в сутки. Дозу препарата и длительность лечения подбирают индивидуально в зависимости от клинической картины заболевания. Заболевание у большинства пациентов контролируется приемом препарата в дозе от 80 мг до 160 мг в сутки. При необходимости применения препарата Эзомепразол-СЗ свыше 80 мг в сутки, суточная доза делится на два приёма.

*Нарушение функции почек*

Пациентам с нарушением функции почек изменения дозы не требуется. Опыт применения эзомепразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен; в связи с этим, при назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность.

*Нарушение функции печени*

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени изменения дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг.

*Пациенты пожилого возраста*

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

***Введение препарата через назогастральный зонд***

При назначении препарата через назогастральный зонд:

1. Откройте капсулу и высыпьте содержимое капсулы в специальный шприц. Добавьте в шприц 25 мл питьевой воды и примерно 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл питьевой воды для того, чтобы предотвратить засорение зонда пеллетами, содержащимися в капсуле.
2. После добавления воды сразу же встряхните шприц до получения суспензии.
3. Убедитесь, что наконечник не засорился (немного надавив на поршень, держа шприц в положении наконечником вверх).
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 раствора верните шприц в прежнее положение и встряхните (шприц должен удерживаться наконечником вверх, чтобы избежать засорения

наконечника).
6. Вновь опустите шприц наконечником вниз и введите еще 5-10 мл раствора в зонд. Повторите процедуру, пока шприц не будет пуст.
7. В случае остатка части препарата в виде осадка в шприце: наполните шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторите процедуры, описанные в пунктах 5 и 6. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

**Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

| | |
|---|---|
| очень часто | ≥ 1/10 |
| часто | от ≥ 1/100 до <1/10 |
| нечасто | от ≥ 1/1000 до <1/100 |
| редко | от ≥ 1/10000 до <1/1000 |
| очень редко | от < 1/10000 |

частота неизвестна – не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

*Со стороны нервной системы:*

часто: головная боль;

нечасто: бессонница, головокружение, парестезии, сонливость;

редко: депрессия, возбуждение, замешательство;

очень редко: галлюцинации, агрессивное поведение.

*Со стороны дыхательной системы:*

редко: бронхоспазм;

*Со стороны пищеварительной системы:*

часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, рвота;

нечасто: сухость слизистой оболочки полости рта, повышение активности «печеночных» ферментов;

редко: стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта, гепатит (с желтухой или без);

очень редко: печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе;

*Со стороны мочевыделительной системы:*

очень редко: интерстициальный нефрит;

*Со стороны репродуктивной системы:*

очень редко: гинекомастия;

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:*

редко: артралгия, миалгия;

очень редко: мышечная слабость;

*Со стороны кожных покровов:*

нечасто: дерматит, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница;

редко: алопеция, фотосенсибилизация;

очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз;
*Со стороны органов кроветворения:*
редко: лейкопения, тромбоцитопения;
очень редко: агранулоцитоз, панцитопения;
*Со стороны органов чувств:*
нечасто: нечеткость зрения;
редко: изменение вкуса;
*Аллергические реакции:*
редко: реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок);
*Лабораторные данные:*
редко: гипонатриемия;
очень редко: гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие тяжелой гипомагниемии.
*Прочие:*
нечасто: периферические отеки;
редко: потливость;
очень редко: слабость (недомогание).

**Передозировка**
До настоящего времени случаи передозировки препаратом Эзомепразол-СЗ не описаны.
Прием внутрь эзомепразола в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Однократный прием внутрь 80 мг эзомепразола не сопровождался какими-либо симптомами. Специфического антидота не существует.
Эзомепразол активно связывается с белками плазмы крови, поэтому гемодиализ малоэффективен.
В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
***Влияние эзомепразола на фармакокинетику других препаратов***
*Лекарственные препараты, всасывание которых зависит от уровня pH*
Снижение секреции соляной кислоты в желудке на фоне лечения эзомепразолом и другими ингибиторами протонного насоса может привести к изменению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно антацидам и другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, применение эзомепразола может приводить к снижению всасывания *кетоконазола и итраконазола и эрлотинида*, и повышению всасывания таких препаратов, как *дигоксин.*
Одновременный 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 двух из десяти пациентов).

Известно о взаимодействии омепразола с *некоторыми антиретровирусными препаратами.* Механизм и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Снижение кислотности желудочного сока на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание *антиретровирусных препаратов.* Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. На фоне терапии омепразолом отмечается снижение концентрации в сыворотке крови *некоторых антиретровирусных препаратов (атазанавир и нелфинавир).* Поэтому одновременное применение не рекомендуется. Одновременное применение омепразола (40 мг один раз в сутки с *атазанавиром* 300 мг/*ритонавиром* 100 мг) у здоровых добровольцев сопровождается выраженным уменьшением биодоступности атазанавира (AUC, $C_{max}$ и минимальная концентрация в плазме крови ($C_{max}$) снизились примерно на 75 %). Увеличение дозы *атазанавира* до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность *атазанавира*.

При одновременном применении омепразола с *саквинавиром* повышается конценрация *саквинавира* в сыворотке крови.

Учитывая сходные фармакокинетичексие и фармакодинамичекие свойства омепразола и эзомепразола, одновременное применение эзомепразола с *антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир,* не рекомендуется.

*Лекарственные препараты, метаболизирующиеся CYP2C19*

Эзомепразол ингибирует CYP2C19, основной изофермент метаболизма эзомепразола. Таким образом, при одновременном применении эзомепразола с препаратами, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2C19, такими как *диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин* и т.д., может увеличиться концентрация этих препаратов в плазме крови и, соответственно, потребоваться уменьшение их дозы.

Это особенно необходимо учитывать при назначении препарата Эзомепразол в режиме «по необходимости». Так, при одновременном применении с 30 мг эзомепразола снижается клиренс диазепама (субстрат изофермента CYP2C19) на 45 %.

Одновременное применение эзомепразола в дозе 40 мг приводит к повышению концентрации *фенитоина* в плазме крови у пациентов с эпилепсией на 13 %. Рекомендуется контролировать концентрации фенитоина в плазме крови в начале терапии эзомепразолом и при его отмене.

При применении омепразола в дозе 40 мг увеличивается $C_{max}$ и AUC *вориконазола* (субстрат изофермента CYP2C19) на 15 % и 41 %, соответственно.

Время коагуляции при одновременном длительном приеме варфарина и эзомепразола в дозе 40 мг остается в допустимых пределах. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса международного нормализованного отношения (МНО). Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании

одновременного применения эзомепразола и *варфарина или других производных кумарина.*

Применение омепразола в дозе 40 мг приводило к увеличению $C_{max}$ и AUC *цилостазола* на 18 % и 26 %, соответственно; для одного из активных метаболитов *цилостазола* увеличение составило 29 % и 69 %, соответственно.

Одновременное применение эзомепразола в дозе 40 мг с *цизапридом* приводит к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда у здоровых добровольцев: AUC – на 32 % и $T_{1/2}$ – на 31 %, однако $C_{max}$ при этом значительно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT на ЭКГ, которое наблюдается при монотерапии цизапридом, не увеличивалось при добавлении эзомепразола.

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации *метотрексата* в сыворотке крови на фоне одновременного применения с ингибиторами протонного насоса. При применении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики *амоксициллина и хинидина.*

Одновременное непродолжительное применение эзомепразола и *напроксена или рофекоксиба* не выявило клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

В клиническом исследовании изучали взаимодействие при применении *клопидогрела* (300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг/сут) с омепразолом (80 мг) одномоментно, в одно и то же время в течение 5 дней. Активность тиолового метаболита (активного метаболита) *клопидогрела* была снижена на 46 % (1-ый день терапии) и 42 % (5-ый день терапии), при приеме *клопидогрела* и омепразола в одно время. При приеме *клопидогрела* и омепразола в одно время среднее подавление агрегации тромбоцитов (IPA) было уменьшено на 47 % в течение 24 часов терапии) и 30 % (5-ый день терапии). По результатам другого исследования омепразол при применении с *клопидогрелом* не одномоментно, в разное время, не оказывает ингибирующего действия на изофермент CYP2C19. В исследованиях были зарегистрированы противоречивые данные клинических прочвлений взаимодействия с клопидогрелем по основным сердечно-сосудистым событиям.

При одновременном применении с *такролимусом* возможно увеличение сывороточных концентраций *такролимуса.*

***Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола.***

В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4.

При одновременном применении эзомепразола с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) (ингибитор изофермента CYP3A4), увеличивается значение AUC эзомепразола в 2 раза.

Одновременное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP2C19 и CYP3A4, например, *вориконазол* может сопровождаться увеличением AUC эзомепразола более чем в 2 раза. Обычно в таких ситуациях не требуется изменения дозы эзомепразола. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени или при необходимости длительной терапии следует решить вопрос о снижении дозы эзомепразола.
Лекарственные препараты индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как, рифампицин и препараты Зверобоя продырявленного, при одновременном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола.

**Особые указания**

При появлении тревожных симптомов (например, таких как значительная, спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при подозрении или выявлении язвы желудка необходимо исключить злокачественное новообразование, поскольку применение препарата Эзомепразол-СЗ может уменьшить выраженность симптомов и отсрочить постановку диагноза.
Пациенты, длительно (особенно, более года) принимающие препарат Эзомепразол-СЗ должны находиться под регулярным медицинским наблюдением.
Пациенты, принимающие препарат «по необходимости» должны быть информированы о необходимости обращения к врачу при изменении характера симптомов. Учитывая колебания концентрации эзомепразола в плазме крови при применении препарата в режиме «по необходимости», следует учитывать взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами»).
При применении эзомепразола с целью эрадикации *Helicobacter pylori* следует учитывать возможное взаимодействие между компонентами тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому следует учитывать противопоказания и лекарственное взаимодействие кларитромицина при назначении тройной терапии пациентам, одновременно принимающим препараты, метаболизирующиеся CYP3A4, такие как цизаприд.
Препарат Эзомепразол-СЗ содержит сахарозу, поэтому его применение противопоказано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом глюкозо- галактозной мальабсорбции или дефицитом сахаразы-изомальтазы.

**Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

В связи с тем, что во время приема эзомепразола могут наблюдаться головокружение, головная боль, нечеткость зрения, сонливость следует

соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

**Форма выпуска**
Капсулы кишечнорастворимые по 20 мг и 40 мг.
По 10 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку.
По 30 капсул в банки полимерные из полиэтилена низкого давления с крышкой из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышкой из полиэтилена высокого давления, или импортные флаконы из пластика (флаконы из полиэтилена низкого давления с крышкой из полиэтилена высокого давления).
Каждую банку или флакон, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Срок годности**
3 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**
В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**
Отпускают по рецепту.

**Производитель**:
ЗАО «Северная звезда», Россия
*Юридический адрес предприятия-производителя:*
111141, г. Москва, Зеленый проспект, д. 5/12, стр. 1
*Адрес производителя:*
188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2
тел/факс: (812) 309-21-77.

**Наименование и адрес организации, уполномоченной на принятие претензий от потребителя**
ЗАО «Северная звезда», Россия
188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2.
тел/факс: (812) 309-21-77.

Генеральный директор
ЗАО «Северная звезда» Е.В. Чуглина