МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭЗОМЕПРАЗОЛ-НАТИВ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004232-050417
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ***Эзомепразол-натив***

Международное непатентованное наименование: эзомепразол

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество:*

Эзомепразол натрия	42,5 мг
в пересчете на эзомепразол	40,0 мг
Вспомогательные вещества:	
Динатрия эдетата дигидрат	1,5 мг
Натрия гидроксида раствор 1 М	до pH 10,0 – 10,4

* Флакон содержит 4%-й избыток от заявленного количества.

Описание: пористая масса белого или почти белого цвета. Допускается комкование.

Фармакотерапевтическая группа: желез желудка секрецию понижающее средство – протонного насоса ингибитор.

Код АТХ: A02BC05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках желудка. S- и R-изомеры омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

Механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием, которое переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и ингибирует протонную помпу – фермент H^+/K^+-АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке

После приема внутрь эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), с наличием симптомов, отмечалось снижение секреции соляной кислоты в желудке на протяжении большей части суток. Эффект был одинаков при внутривенном введении и при приеме внутрь.

Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции соляной кислоты и концентрацией эзомепразола в плазме крови после приема внутрь (для оценки концентрации использовали 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 пероральном приеме эзомепразола в дозе 40 мг наступает приблизительно у 78 % пациентов через 4 недели терапии и у 93 % пациентов через 8 недель терапии.

Показана эффективность эзомепразола при кровотечении из пептической язвы, подтвержденном эндоскопически.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции соляной кислоты

Во время лечения лекарственными средствами, 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.

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 перорально в течение длительного времени лекарственные средства, 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 средств, 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, вызванных *Salmonella spp., Campylobacter spp.* и у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

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

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. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) увеличивается при повторном введении. Это увеличение является время- и дозозависимым, что является

следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно, вызванных тем, что эзомепразол и/или его сульфопроизводное ингибирует изофермент CYP2C19.

При повторном внутривенном введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя максимальная концентрация в плазме крови составляет приблизительно 1,6 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 пероральным приемом.

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 пероральном применении до 80 % дозы эзомепразола выводится в виде метаболитов почками, другая часть – кишечником. В моче обнаруживается менее 1 % эзомепразола в неизмененном виде.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты со сниженной активностью изофермента CYP2C19

Приблизительно у 2,9 ± 1,5 % населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется с помощью CYP3A4, и при повторном приеме внутрь эзомепразола в дозе 40 мг однократно 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 старшего возрастов

У пациентов пожилого и старшего возрастов (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 основных метаболитов при введении эзомепразола один раз в сутки не отмечается.

Пациенты с нарушениями функции почек

Изучение фармакокинетики 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 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 окончанию 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 неделях) ≥ 32 полных недель и < 44 полных

недель. Возрастная группа от 1 до 11 месяцев включала пациентов со скорректированным возрастом ≥ 44 полных недель.

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

Согласно построенной модели $C_{ss,max}$ после 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-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 или другим ингредиентам препарата;

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

• эзомепразол не должен приниматься совместно с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

С осторожностью

Препарат ***Эзомепразол-натив*** должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В настоящее время данные о применении эзомепразола в период беременности ограничены. В исследованиях на животных 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.

Назначать эзомепразол в период беременности следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Нет данных о применении эзомепразола женщинами в период грудного вскармливания. Не известно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать эзомепразол в период грудного вскармливания. В случае необходимости терапии эзомепразолом в период грудного вскармливания следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Взрослые

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения

При невозможности проведения пероральной терапии пациентам может быть рекомендован препарат ***Эзомепразол-натив*** парентерально в дозе 20-40 мг 1 раз в сутки.

- При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом рекомендуется эзомепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Для лечения симптомов ГЭРБ эзомепразол применяется в дозе 20 мг 1 раз в сутки.
- Для заживления пептических язв, связанных с приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки.
- Для профилактики пептических язв, связанных с приемом НПВП, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

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

Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза

После эндоскопического гемостаза рекомендуется эзомепразол в дозе 80 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией эзомпразола в дозе 8 мг/ч в течение 3 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 (5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Доза 20 мг

Половина приготовленного раствора эзомепразола (2,5 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 вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут.

Доза 20 мг

Половина приготовленного раствора эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Доза 80 мг

Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Доза 8 мг/ч

Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде продленной внутривенной инфузии в течение 71,5 часов (8 мг/ч). Условия и срок хранения приготовленного раствора см. в разделе «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 парентерально 1 раз в сутки, как часть курса терапии ГЭРБ (рекомендации по дозированию представлены в таблице 2).

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

Таблица 2

Рекомендации по дозированию эзомепразола у детей

Возраст	Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1-11 лет	Масса тела менее 20 кг: 10 мг 1 раз в сутки Масса тела 20 кг и более: 10 мг или 20 мг 1 раз в сутки	10 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 (5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Доза 20 мг

Половина приготовленного раствора эзомепразола (2,5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Доза 10 мг

Четверть приготовленного раствора эзомепразола (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 (5 мл, 8 мг/мл) вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут.

Доза 20 мг

Половина приготовленного раствора эзомепразола (2,5 мл, 8 мг/мл) вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Доза 10 мг

Четверть приготовленного раствора эзомепразола (1,25 мл, 8 мг/мл) вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10-30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

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

Пациенты с нарушениями функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

ГЭРБ: коррекции дозы эзомепразола у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени максимальная суточная доза составляет 20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Кровотечение из пептической язвы: коррекции дозы эзомепразола у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени рекомендуется следующий режим введения эзомепразола: 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 старшего возрастов

Коррекции дозы эзомепразола у пациентов пожилого и старшего возрастов 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 средствами.

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 в соответствии с местными требованиями.

Инъекция 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.

Побочное действие

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

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» – > 10 %; «часто» – > 1 % и < 10 %, «нечасто» – > 0,1% и < 1 %, «редко» – > 0,01 % и < 0,1 %, «очень редко» – < 0,01 %, включая отдельные сообщения.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности (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 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.

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

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 – недомогание, потливость.

*Реакции в месте введения эзомепразола, в основном, отмечались в клиническом исследовании при назначении эзомепразола в высокой дозе в течение 3 суток (72 часов).

При доклиническом изучении эзомепразола для внутривенного введения раздражающего действия выявлено не было, однако была отмечена слабая воспалительная реакция при подкожном введении эзомепразола, зависящая от концентрации эзомепразола.

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

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

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

Симптомы

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки. При пероральном приеме эзомепразола в дозе 280 мг были описаны слабость и симптомы со

стороны желудочно-кишечного тракта. Разовый прием эзомепразола в дозе 80 мг внутрь и внутривенное введение в дозе 308 мг в течение 24 часов не вызывали каких-либо отрицательных последствий.

Лечение

Антидот эзомепразола неизвестен. Эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы крови, поэтому диализ малоэффективен. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия

Исследования по изучению взаимодействий проводились только с участием взрослых пациентов.

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных средств

Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении эзомепразолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к снижению или повышению абсорбции других лекарственных средств, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим лекарственным средствам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может привести к снижению всасывания кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, а также повышению всасывания таких лекарственных средств, 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 лекарственными средствами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных лекарственных средств. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых антиретровирусных лекарственных средств, 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 один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг здоровыми добровольцами приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (AUC, максимальная (C_{max}) и минимальная (C_{min}) концентрации уменьшились приблизительно на 75 %). Увеличение дозы атазанавира на 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в плазме крови, при применении с некоторыми другими антиретровирусными лекарственными средствами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными лекарственными средствами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется.

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 – основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Совместное применение эзомепразола с другими лекарственными средствами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и другими, может привести к повышению концентраций этих лекарственных средств в плазме крови и потребовать снижения дозы. При пероральном совместном приеме эзомепразола в дозе 30 мг и диазепама на 45 % снижается клиренс диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19.

При совместном приеме эзомепразола перорально в дозе 40 мг 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 лечения эзомепразолом и при его отмене.

Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению AUC и C_{max} вориконазола (субстрат изофермента CYP2C19) на 15 % и 41 % соответственно.

При применении эзомепразола перорально в дозе 40 мг пациентами, получающими варфарин, время коагуляции оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения международного нормализованного отношения (МНО) при совместном применении варфарина и эзомепразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг МНО в начале и по окончании совместного применения этих лекарственных средств.

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 этого взаимодействия не ясна. В проспективном исследовании у пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг в сутки одновременно с терапией клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК), и при анализе

клинических исходов масштабных рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, включая эзомепразол.

Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска тромбоэмболических сердечно-сосудистых осложнений на фоне совместного применения клопидогрела и ингибиторов протонной помпы.

При применении клопидогрела совместно с фиксированной комбинацией 20 мг эзомепразола и 81 мг АСК экспозиция активного метаболита клопидогрела снизилась почти на 40 % по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным приемом АСК в низкой дозе.

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

У здоровых добровольцев совместный пероральный прием эзомепразола в дозе 40 мг и цизаприда на 32 % повышал величину AUC и на 31 % увеличивал $T_{1/2}$ для цизаприда; C_{max} 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 совместного применения с ингибиторами протонной помпы. При назначении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

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

Исследований по изучению взаимодействия эзомепразола с другими лекарственными средствами при его внутривенном применении в высоких дозах (80 мг с последующим введением в дозе 8 мг/ч) не проводилось. Возможно, при таком режиме дозирования эзомепразол оказывает более выраженное влияние на фармакокинетику субстратов изофермента CYP2C19. Поэтому пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением во время внутривенного введения эзомепразола.

Влияние лекарственных средств на фармакокинетику эзомепразола

В метаболизме эзомепразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное пероральное применение эзомепразола и ингибитора изофермента CYP3A4, кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить более чем к двухкратному 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 средства, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и лекарственные средства зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола.

Для растворения препарата ***Эзомепразол-натив*** должны использоваться только лекарственные средства, упомянутые в разделе «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 лечение препаратом ***Эзомепразол-натив*** 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.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

В связи с тем, что во время терапии препаратом ***Эзомепразол-натив*** 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

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 40 мг.

Лиофилизат, содержащий 40 мг эзомепразола, во флаконах из бесцветного стекла первого гидролитического класса, герметично укупоренных пробками из резины, закрытых колпачками алюминиево-пластиковыми.

На флаконы наклеивают этикетку.

По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

2 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 местах недоступных для детей.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения, производитель/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, Красногорский район,

г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Генеральный директор
ООО «Натива» А.А. Малин