МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004272-280417
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЭМЕЗОЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Эмезол

Международное непатентованное наименование: эзомепразол

Лекарственная форма: таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка 20 мг содержит:

действующее вещество: эзомепразол – 20,00 мг (в виде эзомепразола магния дигидрата – 21,75 мг);

вспомогательные вещества: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1], 30 % дисперсия – 25,70 мг, тальк – 13,73 мг, триэтилцитрат – 8,23 мг, гипромеллоза – 6,85 мг, сахарная крупка – 6,14 мг, магния стеарат – 0,59 мг, гипролоза – 2,17 мг, глицерил моностеарат 40-55 – 1,32 мг, полисорбат-80 – 0,33 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 182,59 мг, повидон К-29/32 – 15,00 мг, макрогол 6000 – 9,00 мг, кросповидон – 6,00 мг, натрия стеарилфумарат – 0,60 мг;

пленочная оболочка: Опадрай Розовый 03В34284 (гипромеллоза – 5,625 мг, титана диоксид – 2,75 мг, макрогол 400 – 0,563 мг, краситель железа оксид красный – 0,034 мг, краситель железа оксид желтый – 0,028 мг) – 3 % (2-4 %).

Каждая таблетка 40 мг содержит:

действующее вещество: эзомепразол – 40,00 мг (в виде эзомепразола магния дигидрата – 43,50 мг);

вспомогательные вещества: метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1], 30 % дисперсия – 51,40 мг, тальк – 27,46 мг, триэтилцитрат – 16,46 мг, гипромеллоза – 13,7 мг, сахарная крупка – 12,28 мг, магния стеарат – 1,18 мг, гипролоза – 4,34 мг, глицерил моностеарат 40-55 – 2,64 мг, полисорбат-80 – 0,66 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 365,18 мг, повидон – 30,00 мг, макрогол 6000 – 18,00 мг, кросповидон – 12,00 мг, натрия стеарилфумарат – 1,20 мг;

пленочная оболочка: Опадрай Розовый 03В34285 (гипромеллоза – 11,25 мг, титана диоксид – 5,171 мг, макрогол 400 – 1,125 мг, краситель железа оксид красный – 0,45 мг, краситель железа оксид желтый – 0,004 мг) – 3 % (2-4 %).

Описание

Таблетки 20 мг

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета.

Таблетки 40 мг

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

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

Код АТХ: A02BC05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках желудка. S- и R-изомер 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, где ингибирует протонную помпу – фермент H^+/K^+-АТФ-азу. Эзомепразол ингибирует как базальную, так и стимулированную желудочную секрецию.

Влияние на секрецию кислоты в желудке

Действие эзомепразола развивается в течение 1 часа после его приема внутрь в дозе 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней по 20 мг 1 раз в сутки средняя максимальная концентрация соляной кислоты в желудочном содержимом после стимуляции пентагастрином снижается на 90 % (при измерении концентрации кислоты через 6-7 часов после приема дозы на 5-й день терапии).

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного приема эзомепразола внутрь в дозе 20 мг или 40 мг

pH в желудке был выше 4 в течение в среднем 13 и 17 часов из 24 часов. На фоне приема 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 ингибированием секреции соляной кислоты и концентрацией эзомепразола в плазме крови (для оценки концентрации использовали параметр площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)).

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты

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

Лечение эзомепразолом 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 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 ингибиторов протонной помпы 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, 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 времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Это явление обусловлено физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

Применение лекарственных препаратов, понижающих секрецию соляной кислоты в желудке, в том числе ингибиторов протонной помпы, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Применение ингибиторов протонной помпы может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванного бактериями рода *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* и у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

При проведении двух сравнительных исследований с ранитидином наблюдалась более выраженная эффективность эзомепразола в отношении заживления пептических язв у пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

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

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для приема внутрь используют таблетки, содержащие гранулы препарата, покрытые оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока.

После приема препарата внутрь эзомепразол быстро абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1-2 часа. Абсолютная биодоступность после однократного приема дозы 40 мг составляет 64 % и возрастает до 89 % на фоне ежедневного приема 1 раз в сутки. Для дозы 20 мг эзомепразола эти показатели составляют 50 % и 68 % соответственно. В равновесном состоянии объем распределения у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Связывание с белками плазмы крови – 97 %. Одновременный прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола в желудке, однако это не оказывает существенного влияния на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

Метаболизм и выведение

В условиях *in vivo* лишь незначительная часть эзомепразола превращается в R-изомер. Эзомепразол биотрансформируется полностью с участием изоферментов системы цитохрома Р450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидрокси- и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4, при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме крови.

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

Общий клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного приема препарата и 9 л/ч – после многократного приема. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 1,3 ч при систематическом приеме 1 раз в сутки. AUC возрастает при повторном приеме эзомепразола. Дозозависимое увеличение AUC при повторном приеме эзомепразола носит нелинейный характер, что является следствием снижения метаболизма эзомепразола при "первом прохождении" через печень, а также снижением системного клиренса, вероятно, вызванного тем, что эзомепразол и/или его сульфосодержащий метаболит ингибируют изофермент CYP2C19. При ежедневном приеме 1 раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между приемами и не кумулирует.

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Приблизительно у 2,9±1,5 % населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола в основном осуществляется в результате действия изофермента CYP3A4. При систематическом приеме эзомепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки значение AUC на 100 % превышает значение этого параметра у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19 (пациенты с быстрым метаболизмом). Средняя величина C_{max} у пациентов с медленным метаболизмом повышена приблизительно на 60 %. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

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

После однократного приема эзомепразола в дозе 40 мг среднее значение AUC у женщин на 30 % превышает таковое у мужчин. При ежедневном приеме препарата 1 раз в сутки различий в фармакокинетике у пациентов обоих полов не наблюдается (указанные различия не влияют на режим дозирования препарата).

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 в 2 раза для эзомепразола.

Изучение фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Поскольку почками 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 эзомепразола в дозах 20 мг и 40 мг значения AUC и времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) в плазме крови были сходны с таковыми значениями у взрослых.

Показания к применению

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительная поддерживающая терапия у пациентов после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидивов;
- симптоматическая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

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 (в/в) применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива).

Пациенты, длительно принимающие НПВП:

- заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с 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 компонентам препарата;
- наследственная непереносимость фруктозы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- сахаразо-изомальтазная недостаточность;
- детский возраст до 12 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов);
- детский возраст старше 12 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- период грудного вскармливания;
- совместное применение с атазанавиром и нелфинавиром.

С осторожностью

Почечная недостаточность тяжелой степени (опыт применения ограничен). Беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В настоящее время недостаточно данных о применении эзомепразола при беременности. Результаты эпидемиологических исследований омепразола, представляющего собой рацемическую смесь, показали отсутствие фетотоксического действия или нарушения развития плода.

При введении эзомепразола животным не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода. Введение рацемической смеси препарата также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на животных в период беременности, родов, а также в период постнатального развития.

Назначение препарата таким пациентам возможно только в случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В настоящее время неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать препарат Эмезол в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

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

Для пациентов с затруднением глотания можно растворить таблетку в половине стакана негазированной воды (не следует использовать другие жидкости, так как защитная оболочка микрогранул может раствориться), размешать до распадения таблетки и выпить взвесь микрогранул сразу или в течение 30 минут. Затем следует снова наполнить стакан водой наполовину, размешать 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. Важно, чтобы выбранные шприц и зонд подходили для выполнения данной процедуры.

Указания по подготовке и введению препарата через назогастральный зонд приведены в разделе «Введение препарата через назогастральный зонд».

Взрослые и дети 12 лет и старше

При *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* препарат Эмезол назначают для *лечения эрозивного рефлюкс-эзофагита* по 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель. Дополнительный 4-недельный курс терапии рекомендуют проводить в тех случаях, когда после первого курса не наступает излечение эзофагита или сохраняются симптомы заболевания.

Для *длительной поддерживающей терапии пациентов с излеченным эрозивным эзофагитом для предотвращения рецидива* препарат назначают по 20 мг 1 раз в сутки.

Для *симптоматической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни без эзофагита* препарат назначают по 20 мг 1 раз в сутки. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата "по необходимости", то есть принимать препарат Эмезол по 20 мг 1 раз в сутки при возникновении симптомов до их снятия. Для пациентов, принимающих НПВП и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме "по необходимости".

Взрослые

При *язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки* в составе комбинированной терапии для *эрадикации Helicobacter pylori, а также для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori, и для профилактики*

рецидивов пептических язв, ассоциированных с Helicobacter pylori у пациентов с язвенной болезнью, Эмезол назначают в разовой дозе 20 мг, амоксициллин – 1 г, кларитромицин – 500 мг. Все препараты принимаются 2 раза в сутки в течение 1 недели.

С целью длительной кислотоподавляющей терапии у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после в/в применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива), препарат Эмезол назначают в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель после окончания в/в терапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка.

Пациентам, длительно принимающим НПВП, для *заживления язв желудка, связанных с приемом НПВП,* препарат Эмезол назначают в дозе 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составляет 4-8 недель.

Для *профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВП,* препарат Эмезол назначают в дозе 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки.

При *состояниях, характеризующихся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе синдроме Золлингера-Эллисона и идиопатической гиперсекреции*, рекомендуемая начальная доза препарата Эмезол составляет 40 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Имеется опыт применения препарата в дозах до 120 мг 2 раза в сутки.

При назначении препарата *пациентам с нарушениями функции почек* коррекция дозы не требуется. С осторожностью применяют препарат у *пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени* из-за ограниченного клинического опыта его применения у этой категории пациентов.

При назначении препарата Эмезол *пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести* коррекция дозы не требуется. *Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью* максимальная доза не должна превышать 20 мг в сутки.

Пациентам пожилого возраста коррекция режима дозирования не требуется.

Введение препарата через назогастральный зонд

1. Поместить таблетку в шприц и заполнить 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 взболтать шприц в течение примерно 2 минут для растворения таблетки.
3. Следует держать шприц наконечником вверх и убедиться, что наконечник не засорился.
4. Ввести наконечник шприца в зонд, продолжая удерживать его направленным вверх.

5. Встряхнуть шприц и перевернуть его наконечником вниз. Немедленно ввести 5-10 мл растворенного препарата в зонд. После введения вернуть шприц в прежнее положение и взболтать (шприц следует удерживать наконечником вверх во избежание засорения наконечника).

6. Перевернуть шприц наконечником вниз и ввести еще 5-10 мл препарата в зонд. Повторить данную операцию, пока шприц не будет пуст.

7. В случае остатка части препарата в виде осадка в шприце заполнить шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторить операции, описанные в пункте 5, 6. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

Побочное действие

Ниже приведены побочные эффекты, отмеченные при применении эзомепразола как в ходе клинических исследований, так и при постмаркетинговом изучении, и не зависящие от режима дозирования.

Частота побочных эффектов приведена в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10 000).

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко – алопеция, фотосенсибилизация; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема.

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

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезии, сонливость; редко – нарушение вкуса.

Нарушение вкуса: нечасто – бессонница; редко – депрессия, возбуждение, замешательство; очень редко – галлюцинации, агрессивное поведение.

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

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.

Со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – гинекомастия.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм.
Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - интерстициальный нефрит.
Со стороны органа зрения: редко – нечеткость зрения.
Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – периферические отеки; редко – гипонатриемия; очень редко – гипомагниемия; гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.
Общие расстройства: редко – недомогание, потливость.

Передозировка

В настоящее время описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки.
Симптомы: при приеме эзомепразола в дозе 280 мг внутрь отмечались общая слабость и проявления со стороны ЖКТ. Разовый прием эзомепразола в дозе 80 мг внутрь не вызывал каких-либо отрицательных последствий.
Лечение: при необходимости проводят симптоматическую и поддерживающую терапию. Специфический антидот неизвестен. Диализ малоэффективен, так как эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов
Снижение секреции соляной кислоты в желудке на фоне лечения эзомепразолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к изменению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может приводить к снижению абсорбции кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба и повышению абсорбции таких препаратов, как дигоксин. Совместный прием омепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10 % (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30 % у 2 из 10 пациентов).
Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этого взаимодействия не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых

антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омерпазолом, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг здоровыми добровольцами приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (AUC, C_{max} и минимальная концентрация в плазме крови уменьшались приблизительно на 75 %). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при 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.

Эзомепразол ингибирует изофермент CYP2C19 - основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Соответственно, совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19 (такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др.), может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме крови, что, в свою очередь, может потребовать снижения дозы. Об этом взаимодействии особенно важно помнить при применении эзомепразола в режиме терапии "по необходимости". При совместном приеме внутрь эзомепразола в дозе 30 мг и диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19, отмечается снижение клиренса диазепама на 45 %.

Применение эзомепразола в дозе 40 мг вызывало повышение остаточной концентрации фенитоина у пациентов с эпилепсией на 13 %. 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 1 раз в сутки приводило к увеличению AUC и C_{max} вориконазола (субстрат изофермента CYP2C19) на 15 % и 41 % соответственно.

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

По результатам исследования отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40 % и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14 %.

Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В проспективном исследовании у пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг/сут одновременно с терапией клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК), и при анализе клинических исходов масштабных рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, включая эзомепразол.

Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска 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 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.

Совместный прием цизаприда с эзомепразолом в дозе 40 мг приводит к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда у здоровых добровольцев: AUC - на 32 % и $T_{1/2}$ - на 31 %, однако C_{max} 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*).

При одновременном применении эзомепразола и такролимуса было отмечено повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови.

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

Эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.

Исследования по оценке совместного краткосрочного применения эзомепразола и напроксена или рофекоксиба не выявили клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола

В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное применение эзомепразола 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-кратному увеличению значения AUC эзомепразола. В таких случаях, как правило, не требуется коррекции дозы эзомепразола. Коррекция дозы эзомепразола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепромазолом могут приводит к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола.

Особые указания

При наличии любых тревожных симптомов (в т.ч. 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 препаратом Эмезол может привести к сглаживанию симптомов и отсрочить постановку диагноза.

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

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

Пациенты, находящиеся на режиме терапии "по необходимости", должны быть проинструктированы о необходимости связаться со своим врачом при изменении характера симптомов. Принимая во внимание колебания концентрации эзомепразола в

плазме крови при назначении препарата в режиме терапии "по необходимости", следует учитывать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами.

При назначении препарата Эмезол для эрадикации *Helicobacter pylori* следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия для всех компонентов тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому при назначении эрадикационной терапии пациентам, получающим другие препараты, метаболизирующиеся с участием изофермента CYP3A4 (например, цизаприда), необходимо учитывать возможные противопоказания и взаимодействие кларитромицина с этими лекарственными средствами.

Таблетки содержат сахарозу, поэтому не следует назначать Эмезол пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахаразо-изомальтазной недостаточностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг.

По 7 или 10 таблеток в блистере из Al/Al. По 1, 2, 4, 8 блистеров по 7 таблеток или по 1, 3, 6, 9, 10 блистеров по 10 таблеток с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: «Актавис Групп ПТС ехф.», Исландия.

Произведено: «Балканфарма–Дупница» АД, ул. Самоковское шоссе 3, Дупница 2600, Болгария.

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Руководитель группы по препаратам
ООО «Актавис» Ноина С.В.