

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эманера, 20 мг, капсулы кишечнорастворимые

Эманера, 40 мг, капсулы кишечнорастворимые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эзомепразол.

Эманера, 20 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула содержит 20 мг эзомепразола (в виде эзомепразола магния дигидрата).

Эманера, 40 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула содержит 40 мг эзомепразола (в виде эзомепразола магния дигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сахараза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые.

Эманера, 20 мг, капсулы кишечнорастворимые

Капсулы № 3. Корпус и крышечка капсулы светло-розового цвета. Содержимое капсулы: таблетки от белого до почти белого цвета.

Эманера, 40 мг, капсулы кишечнорастворимые

Капсулы № 1. Корпус и крышечка капсулы от розового до розового со слабеватым сероватым оттенком цвета. Содержимое капсулы: таблетки от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эманера показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):
 - лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
 - длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива;
 - симптоматическое лечение ГЭРБ.

Препарат Эманера показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В составе комбинированной терапии:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*;
- профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.
- Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива).
- Пациенты, длительно принимающие 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.
- Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе идиопатическая гиперсекреция.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

ГЭРБ

- Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита: по 40 мг один раз в сутки в течение 4-х недель. Рекомендуется дополнительный 4-х недельный курс лечения в случаях, когда после первого курса лечения заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы.
- Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива: по 20 мг один раз в сутки.
- Симптоматическое лечение ГЭРБ: 20 мг один раз в сутки – пациентам без эзофагита. Если после 4-х недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата «по требованию», т. е. принимать препарат Эманера по 20 мг один раз в сутки при возобновлении симптомов. Для пациентов, принимающих НПВП и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме «по требованию».

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

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

- Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: препарат Эманера 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели.
- Профилактика рецидивов пептических язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: препарат Эманера 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели.

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

Препарат Эманера 40 мг один раз в сутки в течение 4-х недель после окончания внутривенной терапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка.

Пациенты, длительно принимающие НПВП

- заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП: препарат Эманера 20 мг или 40 мг один раз в сутки. Длительность лечения составляет 4–8 недель.
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП: препарат Эманера 20 мг или 40 мг один раз в сутки.

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

Рекомендуемая начальная доза препарата Эманера – 40 мг два раза в сутки. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Имеется опыт применения препарата в дозах до 120 мг два раза в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата Эманера не требуется. Однако опыт применения эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен; в связи с этим, при назначении препарата Эманера таким пациентам следует соблюдать осторожность (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата Эманера не требуется. Для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Эманера не требуется.

Дети

Дети с ГЭРБ в возрасте от 12 лет

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

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

- Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива: по 20 мг один раз в сутки.
- Симптоматическое лечение ГЭРБ: 20 мг один раз в сутки – пациентам без эзофагита. Если после 4-х недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата «по требованию», т. е. принимать препарат Эманера по 20 мг один раз в сутки при возобновлении симптомов. Для пациентов, принимающих НПВП и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме «по требованию».

Способ применения

Внутрь. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Для пациентов с затрудненным глотанием содержимое капсулы можно высыпать в половину стакана негазированной воды (не следует использовать другие жидкости, так как защитная оболочка пеллет может раствориться), размешать, после чего взвесить пеллет следует выпить сразу или в течение 30 минут. Затем снова наполнить стакан водой наполовину, ополоснуть стенки стакана, размешать остатки и выпить. Пеллеты не следует разжевывать или раздавливать.

Пациентам, которые не могут самостоятельно глотать, содержимое капсул следует растворить в негазированной воде и ввести эзомепразол через назогастральный зонд. Важно проверить соответствие выбранного шприца и зонда для выполнения данной процедуры. Инструкция по подготовке и введению препарата через назогастральный зонд приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 12 лет по показанию ГЭРБ и детский возраст до 18 лет по другим показаниям (отсутствуют данные по эффективности и безопасности).
- Одновременный прием с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел 4.5.).

- Редко встречающаяся наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Эманера следует с осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (опыт применения ограничен).

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 Эманера может уменьшить выраженность симптомов и отсрочить постановку диагноза.

Пациенты, длительно (особенно более года) принимающие препарат Эманера, должны находиться под регулярным медицинским наблюдением.

Пациенты, принимающие препарат «по требованию», 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 требованию», следует учитывать взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5.).

При применении эзомепразола с целью эрадикации *Helicobacter pylori* следует учитывать возможное взаимодействие между компонентами тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому следует учитывать противопоказания и лекарственное взаимодействие кларитромицина при назначении тройной терапии пациентам, одновременно принимающим препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4, такие как цизаприд.

Желудочно-кишечные инфекции

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) может привести к незначительному увеличению риска развития инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например, вызванных бактериями рода *Salmonella* и *Campylobacter spp* (см. раздел 5.1.).

Влияние на результаты лабораторных исследований

Повышение концентрации хромогранина А (CgA) в плазме крови может влиять на результаты исследований, проводимых с целью диагностики нейроэндокринных опухолей. Во избежание данного влияния лечение препаратом Эманера следует прекратить не менее чем за 5 дней до определения концентрации CgA (см. раздел 5.1.) в плазме крови. Если

концентрации CgA и гастрин не вернулись в диапазон нормальных значений после начального измерения, следует провести контрольное исследование через 14 дней после прекращения лечения ИПП.

Гипомагниемия

Были зарегистрированы случаи тяжелой гипомагниемии у пациентов, получающих лечение ИПП, такими как эзомепразол, на протяжении не менее 3-х месяцев и, в большинстве случаев, в течение года. Могут возникнуть тяжелые проявления гипомагниемии, такие как утомляемость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но они могут развиваться постепенно и могут быть упущены из виду. У пациентов с наиболее выраженными нарушениями гипомагниемия уменьшалась после заместительной терапии магнием и отмены ИПП.

У пациентов, которым планируется длительная терапия или которые принимают ИПП одновременно с дигоксином или препаратами, вызывающими гипомагниемию (например, диуретики), медицинские работники должны предусмотреть возможность контроля содержания магния в плазме крови до начала лечения ИПП и периодически во время лечения.

Переломы шейки бедренной кости, костей запястья и позвоночника

ИПП, особенно при применении в высоких дозах и на протяжении длительного времени (более 1 года), могут умеренно повышать риск перелома шейки бедра, костей запястья и позвоночника, преимущественно у лиц пожилого возраста или при наличии других выявленных факторов риска. Согласно результатам наблюдательных исследований ИПП могут повышать общий риск перелома на 10–40 %. Определенная степень такого повышения может быть обусловлена другими факторами риска. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и должны потреблять достаточное количество витамина D и кальция.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Применение ИПП связано с крайне редкими случаями ПККВ. В случае возникновения патологических изменений кожи, особенно на открытых ее участках, сопровождающихся артралгией, пациенту следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью. Врачу следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Эманера. ПККВ вследствие предшествующей терапии ИПП может увеличить риск развития ПККВ при последующей терапии другими ИПП.

Вспомогательные вещества

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну капсулу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 ИПП может привести к изменению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от уровня кислотности среды. Подобно антацидам и другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, применение эзомепразола может приводить к снижению всасывания кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба 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 противовирусными препаратами. Механизм и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Снижение кислотности желудочного сока на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание противовирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. На фоне терапии омепразолом отмечается снижение концентрации в сыворотке крови некоторых противовирусных препаратов (атазанавир и нелфинавир). Поэтому одновременное применение противопоказано. Одновременное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев сопровождается выраженным уменьшением биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) и минимальная концентрация ($C_{\min}$) в плазме крови снизились примерно на 75 %). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

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

Учитывая сходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, одновременное применение эзомепразола с противовирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, противопоказано.

Метотрексат

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

Такролимус

При одновременном применении с такролимусом возможно увеличение сывороточных концентраций такролимуса.

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2C19

Эзомепразол ингибирует изофермент 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 увеличиваться концентрация этих препаратов в плазме крови и, соответственно, потребоваться уменьшение их дозы. Это особенно необходимо учитывать при назначении препарата Эманера в режиме «по требованию».

Диазепам

При одновременном применении с 30 мг эзомепразола снижается клиренс диазепама (субстрат изофермента CYP2C19) на 45 %.

Фенитоин

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.

Вориконазол

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

Варфарин

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.

Цилостазол

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.

Цизаприд

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

Клопидогрел

Результаты, полученные в исследованиях с участием здоровых добровольцев, доказали фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг/поддерживающая доза 75 мг в сутки) и эзомепразолом (40 мг в сутки при приеме внутрь), которое приводит к уменьшению системной экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40 % и к уменьшению максимального подавления АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14 %.

При применении клопидогрела одномоментно с фиксированной комбинацией 81 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) + 20 мг эзомепразола, по сравнению с применением только клопидогрела, в исследовании с участием здоровых добровольцев наблюдалось уменьшение системной экспозиции активного метаболита клопидогрела почти на 40 %. Тем не менее, максимальные уровни подавления (АДФ индуцированной) агрегации тромбоцитов у данных здоровых добровольцев были одинаковыми в группах клопидогрела и клопидогрела с фиксированной комбинацией (АСК + эзомепразол).

Как в наблюдательных, так и в клинических исследованиях были получены противоречивые данные относительно клинических последствий фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия эзомепразола на основные сердечно-сосудистые события. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела.

Лекарственные препараты с отсутствием клинически значимого взаимодействия

Амоксициллин и хинидин

Эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.

Напроксен и рофекоксиб

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

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола

Лекарственные препараты, ингибирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4

В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4.

При одновременном применении эзомепразола с кларитромицином (ингибитор изофермента CYP3A4) (500 мг два раза в сутки) 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 нарушениями функции печени тяжелой степени или при необходимости длительной терапии следует решить вопрос о снижении дозы эзомепразола.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4

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 его метаболизма.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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, также не выявлено прямого или опосредованного отрицательного влияния на течение беременности, родов и в постнатальном периоде развития новорожденного.

Беременным женщинам следует назначать препарат только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные в ходе клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата.

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, < 1000); очень редко (< 10000); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – лейкопения, тромбоцитопения;
очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко – реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – периферические отеки;
редко – гипонатриемия;
очень редко – гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.

Психические нарушения:

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.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, железистые полипы дна желудка (доброкачественные);

нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта;

редко – стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта;

очень редко – микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови;

редко – гепатит (с желтухой или без);

очень редко – печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

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

редко – алоpecia, фотосенсибилизация;

очень редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром);

частота неизвестна – ПККВ.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – перелом шейки бедренной кости, костей запястья или позвоночника;

редко – артралгия, миалгия;

очень редко – мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко – острый тубулоинтерстициальный нефрит (с возможным прогрессированием до почечной недостаточности);

частота неизвестна – эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

очень редко – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

редко – недомогание, повышенное потоотделение.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки эзомерпазола. Прием эзомерпазола внутрь в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью

и симптомами со стороны ЖКТ. Разовый прием 80 мг эзомепразола не вызывал каких-либо отрицательных последствий.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения кислотозависимых заболеваний; противоязвенные средства и средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса

Код АТХ: A02BC05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

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

Действие эзомепразола развивается в течение 1 часа после перорального приема 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме эзомепразола в течение 5 дней в дозе 20 мг один раз в сутки средняя C_{max} 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 ГЭРБ и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного перорального приема 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 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 концентрацией эзомепразола в плазме и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC).

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты

При приеме эзомепразола 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 в дозе 20 мг два раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение 1 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 у 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 повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация CgA. Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния терапию ИПП 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, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно связанное с повышением концентрации гастрина в плазме. 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 ИПП, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной

флоры, в норме присутствующей в ЖКТ. Применение ИППИ может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванных 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 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, получавших НПВП (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального применения используют кишечнорастворимые капсулы, содержащие пеллеты препарата, оболочка которых устойчива к действию желудочного сока. В условиях *in vivo* лишь незначительная часть эзомепразола превращается в R-изомер. Эзомепразол быстро всасывается: $C_{\max}$ в плазме достигается через 1–2 часа после приема. Абсолютная биодоступность эзомепразола после однократного приема дозы 40 мг составляет 64 % и возрастает до 89 % на фоне ежедневного приема один раз в сутки. Для дозы 20 мг эзомепразола эти показатели составляют 50 % и 68 % соответственно. Объем распределения при равновесной концентрации у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы на 97 %.

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

Биотрансформация и элиминация

Эзомепразол подвергается 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, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме.

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

Общий клиренс составляет примерно 17 л/час после однократного приема эзомепразола и 9 л/час – после многократного приема. $T_{1/2}$ составляет 1,3 часа при систематическом приеме один раз в сутки. AUC возрастает при повторном приеме эзомепразола. Дозозависимое увеличение AUC при повторном приеме эзомепразола носит нелинейный характер, что является следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно вызванного ингибированием изофермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфопроизводным. При ежедневном приеме один 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 пероральном применении до 80 % дозы выводится в виде метаболитов с мочой, остальное количество выводится с фекалиями. В моче обнаруживается менее 1 % неизмененного эзомепразола.

Пациенты с сниженной активностью изофермента CYP2C19

Приблизительно у $2,9 \pm 1,5$ % населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется в результате действия CYP3A4. При систематическом приеме 40 мг эзомепразола однократно в сутки среднее значение AUC на 100 % превышает значение этого параметра у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Средние значения C_{max} в плазме крови у пациентов со сниженной активностью изофермента повышены приблизительно на 60 %. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

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

Пациенты с нарушением функции печени

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 AUC для эзомепразола в 2 раза.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Дети

У детей в возрасте от 12 до 18 лет после повторного приема 20 мг и 40 мг эзомепразола значение AUC и время достижения C_{max} в плазме крови были сходны со значениями AUC и времени достижения C_{max} у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро пеллет

Сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная]

Повидон K30

Натрия лаурилсульфат

Оболочка пеллет

Опадрай II Белый 85F28751¹

Магния гидроксикарбонат (магния карбонат тяжелый)

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1], дисперсия 30 %²

Тальк

Макрогол-6000

Титана диоксид (E171)

Полисорбат-80

Состав пустых желатиновых капсул

Корпус капсулы:

Краситель железа оксид красный (E172)

Титана диоксид (E171)

Желатин³

Крышечка капсулы:

Краситель железа оксид красный (E172)

Титана диоксид (E171)

Желатин³

¹ Опадрай II Белый 85F28751:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол-3000

Тальк

² Дисперсия Eudragit L30D содержит помимо метакриловой кислоты, этилакрилата сополимера и воды также натрия лаурилсульфат (0,7 % из расчета на твердое вещество в дисперсии) и полисорбат-80 (2,3 % из расчета на твердое вещество в дисперсии) в качестве эмульгаторов.

³ Содержит в среднем 14,5 % воды (потеря в массе при высушивании).

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 капсул в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 4 или 8 блистеров помещают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования к утилизации отсутствуют.

Инструкция по введению 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002503)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 9 июня 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эманера доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.