

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эзомепразол - ГЕН, 40 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эзомепразол.

Каждый флакон содержит 40 мг эзомепразола (в виде эзомепразола натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: динатрия эдетат 1,5 мг и натрия гидроксид (для коррекции pH) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Лиофилизированный порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Эзомепразол - ГЕН показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 года.

Взрослые старше 18 лет:

- в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:
 - при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) 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.
- для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза.

Дети в возрасте от 1 года до 18 лет

- в качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:
 - при ГЭРБ у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

При невозможности проведения пероральной терапии пациентам может быть рекомендован эзомепразол парентерально в дозе 20 – 40 мг 1 раз в сутки.

- При ГЭРБ 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 препарата.

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 эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 3 суток (72 часов). После окончания парентеральной терапии для подавления секреции кислоты рекомендуется антисекреторная терапия (например, эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата Эзомепразол у пациентов с нарушением функции почек не требуется. В связи с ограниченным опытом применения препарата Эзомепразол у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

ГЭРБ:

коррекция дозы препарата Эзомепразол у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени максимальная суточная доза составляет 20 мг (см. раздел 5.2). Кровотечение из пептической язвы:

коррекция дозы препарата Эзомепразол у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется следующий режим введения препарата Эзомепразол: 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 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Эзомепразол у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети в возрасте от 1 года до 18 лет

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

- при ГЭРБ 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).

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

Рекомендации по дозированию эзомепразола для 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
12–18 лет	40 мг 1 раз в сутки	20 мг 1 раз в сутки

Способ применения

Внутривенно.

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. После достижения терапевтического эффекта лечение продолжают индивидуально подобранной дозой в течение 2 – 4 недель, после чего дозу постепенно уменьшают.

Взрослые

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 6.3).

Дети в возрасте от 1 года до 18 лет

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
1,25 мл приготовленного раствора эзомепразола (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 10 мг
Четверть приготовленного раствора эзомепразола 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 6.3.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 1 года и детский возраст до 18 лет по другим показаниям, кроме ГЭРБ.
- Эзомепразол не должен приниматься совместно с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 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.

По результатам исследований 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 к активному метаболиту клопидогрела в среднем на 40 % и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14 %. Поэтому следует избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогрела (см. раздел 4.5).

Отдельные наблюдательные исследования указывают на то, что терапия ингибиторами протонной помпы может незначительно повышать риск связанных с остеопорозом переломов, однако в других подобных исследованиях повышение риска не отмечено.

В рандомизированных, двойных слепых, контролируемых клинических исследованиях омепразола и эзомепразола, включая два открытых исследования длительной терапии (более 12 лет), не была подтверждена связь переломов на фоне остеопороза с применением ингибиторов протонной помпы.

Хотя причинно-следственная связь применения омепразола / эзомепразола с переломами на фоне остеопороза не установлена, пациенты с риском развития остеопороза или переломов на его фоне должны находиться под соответствующим клиническим наблюдением.

Вспомогательные вещества

Каждый флакон содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одном флаконе, то есть практически его не содержит.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по изучению взаимодействий проводились с участием только взрослых пациентов.

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении эзомепразолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к снижению или повышению абсорбции других препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может привести к снижению всасывания кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, а также повышению всасывания таких препаратов, 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 препаратами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента

CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омепразолом, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. 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 (площадь под кривой «концентрация – время», максимальная (C_{max}) и минимальная (C_{min}) концентрации уменьшались приблизительно на 75 %). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при применении 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 CYP2C19 – основной изофермент, участвующий в его метаболизме. 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 и потребовать снижения дозы. При пероральном совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама на 45 % снижается клиренс диазепама, который является субстратом изофермента CYP2C19.

При совместном приеме эзомепразола перорально в дозе 40 мг и фенитоина у больных эпилепсией на 13 % повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме. В связи с этим рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене. Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению площади под кривой «концентрация – время» и C_{max} вортиконазола (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 МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении варфарина и эзомепразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг МНО в начале и по окончании совместного применения этих препаратов.

По результатам исследований 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 омеразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению C_{max} и площади под кривой «концентрация – время» 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 площади под кривой «концентрация – время» (AUC) и на 31 % увеличивал период полувыведения ($t_{1/2}$) для цизаприда; максимальные концентрации цизаприда в плазме при этом значительно не изменялись. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомепразола не увеличивалось (см. раздел 4.4).

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 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 препаратов на фармакокинетику препарата Эзомепразол

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 2-х кратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Как правило, в таких случаях 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

эзомеразолом могут приводить к снижению концентрации эзомеразолола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомеразолола.

Для растворения препарата должны использоваться только лекарственные средства, упомянутые в разделе 6.6.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В настоящее время данные о применении эзомеразолола в период беременности ограничены. В исследованиях на животных не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия препарата Эзомеразолол 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.

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

Лактация

Нет данных о применении препарата женщинами в период лактации. Неизвестно, выделяется ли эзомеразолол с грудным молоком, поэтому не следует назначать Эзомеразолол в период кормления грудью. В случае необходимости терапии препаратом Эзомеразолол в период лактации следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	редко	лейкопения, тромбоцитопения
	очень редко	агранулоцитоз, панцитопения
	редко	реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок)
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
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
Желудочно-кишечные нарушения	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 заболеванием печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	реакции в месте введения препарата*
	нечасто	дерматит, зуд, сыпь, крапивница
	редко	алопеция, фотосенсибилизация
	очень редко	мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	редко	артралгия, миалгия
	очень редко	мышечная слабость
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	очень редко	интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	очень редко	гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	редко	недомогание, потливость

* Реакции в месте введения препарата, в основном, отмечались в клиническом исследовании при назначении эзомепразола в высокой дозе в течение 3 суток (72 часа). При доклиническом изучении эзомепразола для внутривенного введения раздражающего действия выявлено не было, однако была отмечена слабая воспалительная реакция при подкожном введении препарата, зависящая от концентрации эзомепразола. Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при внутривенном введении эзомепразола пациентам в критическом состоянии, особенно при введении высоких доз, причинно-следственной связи с приемом препарата не установлено.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон «горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки.

Симптомы

При пероральном приеме 280 мг эзомепразола были описаны слабость и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Разовый прием 80 мг эзомепразола внутрь и внутривенное введение 308 мг в течение 24 часов не вызывали каких-либо отрицательных последствий.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A02BC05.

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 и ингибирует протонную помпу – фермент H⁺/K⁺-АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

Фармакодинамические эффекты

Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке

После приема внутрь эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней пациентами с 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 после приема внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC – площадь под кривой «концентрация – время»).

На фоне внутривенного введения 80 мг эзомепразола 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 препарата Эзомепразол при кровотечении из пептической язвы, подтвержденном 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 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. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, принимавших перорально в течение длительного времени препараты, 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 препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке, в том числе, ингибиторов протонной помпы, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в желудочно-кишечном тракте. Применение ингибиторов протонной помпы может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванного *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* и, у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

Дети

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Кажущийся объем распределения при равновесном состоянии у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы на 97 %.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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 препарата и 9 л/ч – при повторных введениях. Период полувыведения составляет 1,3 часа при повторных введениях препарата один раз в сутки. Площадь под 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 ингибируют изофермент CYP2C19.

При ежедневном применении один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между введениями, тенденции к кумуляции эзомепразола не отмечается. При повторном внутривенном введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя максимальная концентрация в плазме составляет приблизительно 13,6 мкмоль/л. При приеме внутрь аналогичных доз средняя плазменная максимальная концентрация 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 мин с последующим внутривенным введением в дозе 4 мг/ч или 8 мг/ч в течение 23,5 ч была показана линейная зависимость AUC от вводимой дозы.

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 % неизмененного эзомепразола.

Особенности фармакокинетики в некоторых группах пациентов

Приблизительно у $2,9 \pm 1,5$ % населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется с помощью CYP3A4, и при повторном приеме внутрь 40 мг эзомепразола однократно в сутки средняя площадь под кривой «концентрация – время» на 100 % выше, чем у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Средние значения максимальных концентраций в плазме 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.

Лица пожилого возраста

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени скорость метаболизма снижена, что приводит к удвоению площади под кривой «концентрация – время» для эзомепразола. Тенденции к кумуляции эзомепразола и его основных метаболитов при введении препарата один раз в сутки не отмечается.

Почечная недостаточность

Изучение фармакокинетики у пациентов со сниженной функцией почек не проводилось. Поскольку через почки осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с нарушением функции почек не изменяется.

Дети

Изучение фармакокинетики эзомепразола у детей в возрасте от 0 до 18 лет проводилось после 3-минутной внутривенной инъекции один раз в сутки в течение 4 дней. Максимальную равновесную концентрацию препарата в плазме крови ($C_{ss,max}$) оценивали через 5 мин после введения дозы у детей во всех возрастных группах, а у взрослых пациентов – через 7 минут после введения дозы 40 мг и по окончании инфузии дозы 20 мг. В таблице представлены результаты оценки системной экспозиции эзомепразола в виде геометрических средних (диапазона).

Возрастная группа	Доза	AUC, мкмоль×ч/л	$C_{ss,max}$, мкмоль/л
0–1 мес*	0,5 мг/кг (n=6)	7,5 (4,5–20,5)	3,7 (2,7–5,8)
1–11 мес*	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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия эдетат

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор

После восстановления раствор хранить при температуре не выше 30 °C не более 12 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке).
Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Количество лиофилизата, содержащее 40 мг эзомепразола помещают во флаконы объемом 6 мл из бесцветного прозрачного стекла (первого гидролитического класса), укупоренные серой лиофильной бромбутиловой пробкой, и герметичным алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа «флип-офф». На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

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

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).

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. Восстановленный раствор 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. Восстановленный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

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. Восстановленный раствор представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турция

АО Ген Илач ве Саглык Урунлери Сан. Ве Тидж. А. Ш.

Адрес: Мустафа Кемаль мах. 2119-я улица №3, кв: 2–3, Чанкая, Анкара, Турция

Телефон: + 90 312 945 14 36

Факс: + 90 312 945 14 36

E-mail: info@genilac.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство Акционерного Общества Ген Илач ве Саглык Юрюнлери Санайи Ве Тиджарет Аноним Ширкети

Адрес: 121170, г. Москва, ул. Неверовского, д. 9, 4 этаж, помещение I, комната № 24, офис № 414а

Телефон: +7 (495) 929-70-88

E-mail: genilachmoscow@gmail.com

Республика Казахстан

Представительство АО «Ген Илач ве Саглык Урунлери Санайи ве Тиджарет» в Республике Казахстан

Адрес: г. Алматы 050042, ул. Жандосова 98, БЦ Навои Тауэрс, офис 401

Телефон: 8 (727) 3911097, 8 (727) 2434777

Телефон/факс: 8 (727) 3911097 (внут. 101)

e-mail: infokz@genilac.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата {Торговое наименование} доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>