

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**09.06.2017 № 627**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/16030/01/01**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**28.05.2019 № 1186**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ЭЗОНЕКСА®**  
**(ESONEXA)**

**Состав:**

*действующее вещество:* эзомепразол;

1 флакон содержит эзомепразола натрия 42,5 мг, что эквивалентно эзомепразола 40 мг;

*вспомогательные вещества:* динатрия эдетат, натрия гидроксид.

**Лекарственная форма.** Лиофилизат для раствора для инъекций и инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* пористый лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Код АТХ А02В С05.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Эзомепразол является S-изомером омепразола, что подавляет секрецию кислоты желудочного сока благодаря специфическому, направленному механизму действия. Он является специфическим ингибитором кислотной помпы париетальных клеток. И R-, и S-изомеры омепразола обладают сходной фармакологической активностью.

*Место и механизм действия*

Эзомепразол представляет собой слабое основание, которое концентрируется и превращается в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток, где ингибирует фермент  $H^+K^+$ -АТФ-азу – кислотную помпу – и подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты.

*Влияние на секрецию желудочного сока*

Через 5 дней перорального приема по 20 мг и 40 мг эзомепразола уровень рН желудка выше 4 сохранялся соответственно в среднем 13 часов и 17 часов в течение 24-часового интервала у пациентов с симптоматической ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Эффект подобный как при пероральном, так и при внутривенном применении.

С помощью АУС в качестве опосредованного параметра концентрации препарата в плазме крови было продемонстрировано зависимость между угнетением секреции кислоты и экспозицией после перорального применения эзомепразола.

При внутривенном введении эзомепразола здоровым добровольцам в дозе 80 мг в виде болюсной инфузии продолжительностью 30 минут с последующим применением препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью 8 мг/час продолжительностью 23,5 часа уровень рН желудка выше 4 и выше 6 сохранялся соответственно в среднем 21 час и 11 – 13 часов в течение 24-часового интервала.

### *Терапевтический эффект подавления секреции кислоты*

При пероральном применении эзомепразола в дозе 40 мг примерно 78 % пациентов с рефлюксным эзофагитом выздоравливают через 4 недели, 93 % – через 8 недель лечения.

### *Другие эффекты, связанные с угнетением секреции кислоты*

В период лечения антисекреторными препаратами уровни гастрина в сыворотке возрастают в ответ на снижение секреции кислоты. Уровень хромогранина А (CgA) также возрастает вследствие уменьшения кислотности желудочного сока.

Повышение количества энтерохромафиноподобных клеток, возможно связанное с увеличением уровня гастрина, наблюдалось у некоторых пациентов в период длительного лечения пероральным эзомепразолом.

На фоне длительного лечения пероральными антисекреторными препаратами отмечалось некоторое увеличение частоты образования желудочных glandулярных кист. Эти изменения являются физиологическим следствием выраженного угнетения секреции желудочного сока, имеют доброкачественную и обратимую природу.

Уменьшение кислотности желудочного сока по каким-либо причинам, в том числе в результате применения ингибиторов протонной помпы, приводит к увеличению в желудке количества бактерий, которые обычно присутствуют в желудочно-кишечном тракте. Лечение ингибиторами протонной помпы может несколько увеличивать риск желудочно-кишечных инфекций, обусловленных, например, *Salmonella* и *Campylobacter*, а у госпитализированных пациентов, – возможно, также *Clostridium difficile*.

### *Дети*

Результаты, полученные в ходе исследований с участием пациентов детского возраста, показывают, что дозы эзомепразола 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг у младенцев в возрасте <1 месяца и 1 – 11 месяцев соответственно снижают средний процент времени с внутрипищеводным pH < 4.

Профиль безопасности применения препарата оказался подобным таковому у взрослых.

### *Фармакокинетика.*

#### *Распределение*

Мнимый объем распределения в стационарном состоянии у здоровых добровольцев составляет примерно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол на 97 % связывается с белками плазмы крови.

#### *Метаболизм и выведение*

Эзомепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизма эзомепразола зависит от полиморфного CYP2C19, отвечающего за образование гидрокси- и десметилметаболитов эзомепразола. Остальной метаболизм обеспечивается другой специфической изоформой, CYP3A4, отвечающей за образование эзомепразола сульфона, основного метаболита в плазме крови.

Нижеследующие параметры отражают преимущественно фармакокинетику у лиц с функциональным CYP2C19 ферментом, то есть быстрых метаболизаторов.

Общий плазменный клиренс составляет около 17 л/час после разовой дозы и около 9 л/час после повторного применения. Период полувыведения препарата из плазмы составляет примерно 1,3 часа при повторном применении один раз в сутки. Общая экспозиция (AUC) увеличивается при повторном применении эзомепразола. Это увеличение зависит от дозы и приводит к образованию нелинейной зависимости между дозой и AUC после повторного применения. Такая зависимость от времени и дозы обусловлена снижением пресистемного метаболизма и системного клиренса, вызванного, вероятно, угнетением фермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфоновым метаболитом.

Эзомепразол полностью выводится из плазмы между приемами, и тенденции к его накоплению в организме при применении один раз в сутки не наблюдается.

При повторном применении препарата в дозах 40 мг в виде внутривенных инъекций средняя максимальная концентрация его в плазме составляет примерно 13,6 мкмоль/л. Средняя максимальная плазменная концентрация после соответствующих пероральных доз составляет примерно 4,6 мкмоль/л. Меньшее увеличение (примерно на 30 %) общей экспозиции отмечается при внутривенном применении по сравнению с пероральным приемом. Отмечено линейное дозозависимое увеличение экспозиции при введении эзомепразола в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут (в дозе 40 мг, 80 мг или 120 мг) с

последующим его введением в виде длительной инфузии (со скоростью 4 мг/ч или 8 мг/ч) в течение 23,5 часа.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочного сока. Почти 80 % пероральной дозы эзомепразола выводится в виде метаболитов с мочой, остальные – с калом. Менее 1 % исходного соединения выводится с мочой.

#### *Пациенты особых групп*

Примерно  $2,9 \pm 1,5$  % населения не имеет функционального фермента CYP2C19 и называется медленными метаболиторами. У этих лиц метаболизм эзомепразола, вероятно, катализируется преимущественно CYP3A4. После многократного перорального приема эзомепразола в дозе 40 мг один раз в сутки средняя общая экспозиция была примерно на 100 % выше в медленных метаболиторах, чем у лиц с функциональным ферментом CYP2C19 (быстрых метаболиторов). Средняя максимальная концентрация в плазме была выше примерно на 60 %. Подобные различия наблюдались и при внутривенном введении эзомепразола. Эти данные не требуют изменений в дозировке эзомепразола.

Метаболизм эзомепразола незначительным образом изменяется у пожилых людей (71 – 80 лет). После однократного перорального приема эзомепразола в дозе 40 мг средняя общая экспозиция у женщин примерно на 30 % выше, чем у мужчин. Зависимой от пола разницы не отмечается при повторном применении препарата один раз в сутки. Подобные различия наблюдались при внутривенном применении эзомепразола. Эти данные не влияют на дозировку эзомепразола.

Метаболизм эзомепразола у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени может изменяться. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени скорость метаболизма снижается, в результате чего общая экспозиция эзомепразола возрастает вдвое. Поэтому пациентам с ГЭРБ и тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать максимальную дозу 20 мг. В случае кровоточащей язвы и тяжелых нарушений функции печени после введения начальной болюсной дозы 80 мг введение препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью максимум 4 мг/час в течение 71,5 часов может быть достаточным. Эзомепразол или его основные метаболиты не проявляют тенденции к накоплению при применении один раз в сутки.

Не проводилось исследований с участием пациентов со сниженной функцией почек. Поскольку почки отвечают за выведение метаболитов эзомепразола, но не за вывод основного соединения, изменений метаболизма не ожидается у пациентов с нарушением функции почек.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

##### *Взрослые*

- Антисекреторная терапия, в случае, когда невозможно применять пероральный путь введения, например:
  - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с эзофагитом и/или тяжелыми симптомами рефлюкса;
  - лечение язв желудка, связанных с терапией нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС);
  - предупреждение язв желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с терапией НПВП у пациентов, которые входят в группу риска.
- Кратковременное поддержание гемостаза и профилактика повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения вследствие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

##### *Дети в возрасте от 1 до 18 лет*

- Антисекреторная терапия, в случае, когда невозможно применять пероральный путь введения, например:
  - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у пациентов с эрозивным рефлюксным эзофагитом и/или тяжелыми симптомами рефлюкса.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к действующему веществу эзомепразолу, другим замещенным бензимидазолам или любому из вспомогательных веществ этого лекарственного средства. Эзомепразол не следует применять одновременно с атазанавиром, нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Исследование взаимодействия проводится только при участии взрослых.

*Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных средств.*

*Лекарственные средства, всасывание которых зависит от pH*

Угнетение желудочной секреции на фоне терапии эзомепразолом и другими ИПП (ингибитор протонной помпы) может приводить к ослаблению или усилению всасывания лекарственных средств, абсорбция которых зависит от уровня pH желудочного сока. Как и при применении других лекарственных средств, уменьшающих кислотность желудочного сока, всасывание таких препаратов, как кетоконазол, итраконазол и эрлотиниб, может ослабляться, а всасывание дигоксина – усиливаться в период применения эзомепразола. При сопутствующем применении омепразола (20 мг в сутки) и дигоксина у здоровых добровольцев биодоступность дигоксина возрастала на 10 % (до 30 % у двух из десяти участников). Токсические эффекты дигоксина отмечались редко. Однако следует соблюдать осторожность при применении высоких доз эзомепразола пациентам пожилого возраста. Следует усилить мониторинг концентрации дигоксина в крови пациента.

Отмечено взаимодействие омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы. Клиническая значимость и механизмы этих взаимодействий не всегда известны. Повышение уровня pH желудочного сока в период терапии омепразолом может изменять всасывание ингибиторов протеазы. Другие механизмы взаимодействия возможны из-за подавление CYP2C19. Снижение сывороточных уровней атазанавира и нелфинавира отмечались при одновременном применении омепразола, поэтому одновременно применять эти препараты не рекомендуется. Одновременное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к значительному снижению экспозиции атазанавира (снижение AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> примерно на 75 %). Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияния омепразола на экспозицию атазанавира. Одновременное применение омепразола (20 мг в сутки) с атазанавиром 400 мг/ ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев снижало экспозицию атазанавира примерно на 30 % по сравнению с экспозицией, отмеченной при применении атазанавира 300 мг/ ритонавира 100 мг один раз в сутки без применения омепразола в дозе 20 мг в сутки. Одновременное применение омепразола (40 мг в сутки) уменьшало средние значения AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> нелфинавира на 36 – 39 %, а средние значения AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> фармакологически активного метаболита M8 на 75 – 92 %.

Повышение концентрации саквинавира (применяющегося одновременно с ритонавиром) в сыворотке (80 – 100 %) наблюдалось при одновременном применении омепразола (в дозе 40 мг в сутки). Омепразол в дозе 20 мг в сутки не влиял на экспозицию дарунавира (применявшегося одновременно с ритонавиром) и ампренавира (в сочетании с ритонавиром). Эзомепразол в дозе 20 мг в сутки не влиял на экспозицию ампренавира (в сочетании с ритонавиром или отдельно). Применение омепразола в дозе 40 мг/сут не изменяло экспозицию лопинавира (в сочетании с ритонавиром). Из-за сходства фармакодинамических эффектов и фармакокинетических свойств омепразола и эзомепразола сопутствующее применение эзомепразола и атазанавира не рекомендуется, а одновременное применение эзомепразола и нелфинавира противопоказано.

*Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2C19*

Эзомепразол подавляет CYP2C19 – основной фермент, который метаболизирует эзомепразол. Поэтому при сочетании эзомепразола с лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., концентрации этих препаратов в плазме могут расти и может потребоваться уменьшение их доз. Сопутствующий пероральный прием 30 мг эзомепразола приводил к снижению клиренса субстрата CYP2C19 диазепама на 45 %. При одновременном пероральном приеме 40 мг эзомепразола и фенитоина минимальная концентрация фенитоина в плазме крови больных эпилепсией возрастала на 13 %. Рекомендуется контролировать концентрацию

фенитоина в плазме в начале терапии эзомепразолом и при ее прекращении. Применение омепразола (40 мг один раз в сутки) вызывало увеличение  $C_{max}$  и  $AUC_t$  вориконазола (субстрата CYP2C19) на 15 % и 41 % соответственно.

При одновременном пероральном приеме 40 мг эзомепразола пациентами, которые принимали варфарин в рамках клинического исследования, время свертывания крови оставалось в пределах интервала допустимых значений. Однако в постмаркетинговый период на фоне перорального эзомепразола были отмечены несколько отдельных случаев клинически значимого повышения МНС при одновременном применении этих препаратов. Рекомендуется проводить мониторинг в начале и в конце сопутствующего применения эзомепразола и варфарина или других кумариновых производных.

При одновременном применении эзомепразола сообщалось о повышении уровня такролимуса в сыворотке.

Омепразол, как и эзомепразол, является ингибитором CYP2C19. У здоровых добровольцев в ходе перекрестного исследования применения омепразола в дозе 40 мг приводило к увеличению  $C_{max}$  и  $AUC$  цилостазола соответственно на 18 % и 26 %, а одного из его активных метаболитов – на 29 % и 69 %.

Сопутствующий пероральный прием 40 мг эзомепразола и цизаприда у здоровых добровольцев приводил к увеличению площади под кривой зависимости концентрации от времени ( $AUC$ ) на 32 %, а период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) – на 31 %, но значительного повышения максимальной концентрации цизаприда в плазме крови отмечено не было. Небольшое удлинение интервала QTc, которое отмечалось при применении цизаприда в отдельности, не увеличивалось при применении цизаприда в комбинации с эзомепразолом.

Было показано, что эзомепразол клинически значимо не влиял на фармакокинетику амоксициллина или хинидина.

Исследование взаимодействия *in vivo* с применением формы препарата для внутривенного введения в больших дозах (80 мг + 8 мг/час) не проводилось. Влияние эзомепразола на лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2C19, на фоне такого режима лечения может быть более выраженным, и за пациентами в течение 3-дневного периода внутривенного введения препарата следует внимательно следить на предмет развития нежелательных явлений. Во время перекрестного клинического исследования клопидогрель (в нагрузочной дозе 300 мг с последующим применением по 75 мг/сут) применяли отдельно и в сочетании с омепразолом (по 80 мг одновременно с клопидогрелем) в течение 5 дней. Экспозиция активного метаболита клопидогреля снизилась на 46 % (день 1) и 42 % (день 5) при одновременном применении клопидогреля и омепразола. Средняя величина подавления агрегации тромбоцитов при одновременном применении клопидогреля и омепразола уменьшилась на 47 % (через 24 часа) и 30 % (день 5). Другое исследование показало, что применение клопидогреля и омепразола в разное время не устраняло их взаимодействия, что, вероятно, обусловлено угнетающим влиянием омепразола на CYP2C19. В ходе обсервационных и клинических исследований получены противоречивые данные о клинических проявлениях этого ФК/ФД взаимодействия с точки зрения значительных сердечно-сосудистых событий.

#### *Неизвестный механизм*

При применении метотрексата вместе с ИПП его уровни повышались у некоторых пациентов. Может потребоваться временное прекращение приема эзомепразола при применении метотрексата в больших дозах.

#### *Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику эзомепразола*

Эзомепразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4. Сопутствующее пероральное применение эзомепразола и ингибитора CYP3A4 кларитромицина (500 мг дважды в сутки) приводило к удвоению экспозиции ( $AUC$ ) эзомепразола. Одновременное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к росту экспозиции эзомепразола более чем вдвое. Ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол увеличивал  $AUC_t$  омепразола на 280 %. Коррекция дозы эзомепразола не всегда нужна в таких ситуациях. Однако она может быть необходима для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и в случаях, когда показано длительное лечение.

Препараты, способные стимулировать CYP2C19 или CYP3A4, или оба эти фермента (например рифампицин и зверобой), могут снижать концентрации эзомепразола в сыворотке крови

вследствие усиления его метаболизма.

### **Особенности применения.**

В случае каких-либо тревожных симптомов (таких как, например, значительное непредвиденное снижение массы тела, периодическая рвота, дисфагия, гематемезис или мелена) и при подозрении на язву желудка или при ее наличии следует исключить злокачественное заболевание, поскольку Эзонекса® может скрывать симптомы и задерживать установление диагноза.

Терапия ингибиторами протонной помпы может несколько увеличивать риск желудочно-кишечных инфекций, таких как инфекции, обусловленные *Salmonella* и *Campylobacter* (см. раздел «Фармакодинамика»).

Не рекомендуется применять эзомепразол одновременно с атазанавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если применение комбинации атазанавира с ингибиторами протонной помпы считается обязательным, рекомендуется внимательно наблюдать за пациентом и повысить дозу атазанавира до 400 мг в сочетании с 100 мг ритонавира; дозу эзомепразола 20 мг превышать не следует.

Эзомепразол, как и все препараты, блокирующие секрецию кислоты, может подавлять всасывание витамина В<sub>12</sub> (цианкобаламина) вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует иметь в виду относительно пациентов с пониженным запасом витамина в организме или факторами риска ухудшенного всасывания витамина В<sub>12</sub> при длительной терапии.

Эзомепразол – ингибитор CYP2C19. В начале и в конце терапии эзомепразолом следует учитывать возможность взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются CYP2C19. Отмечено взаимодействие между клопидогрелем и омепразолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Клиническая значимость этого взаимодействия точно не установлена. В качестве меры безопасности не рекомендуется одновременно применять эзомепразол и клопидогрель.

Случаи тяжелой гипомагниемии отмечались у пациентов, принимавших ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как эзомепразол, в течение не менее трех месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Гипомагниемия может иметь серьезные проявления, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но их развитие может быть постепенным и оставаться незамеченным. У большинства пациентов с гипомагниемией состояние улучшалось после заместительной терапии магнием и прекращения применения ИПП.

Пациентам, для которых предполагается длительный курс лечения или принимающих ИПП с дигоксином или препаратами, способными вызывать гипомагниемия (например с диуретиками), целесообразным может быть измерение уровня магния перед началом терапии ИПП и периодически во время лечения.

Ингибиторы протонной помпы, особенно при применении в высоких дозах и в течение длительного периода (> 1 года), могут несколько повышать риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пациентов пожилого возраста или с другими факторами риска. Результаты обзорных исследований свидетельствуют, что ингибиторы протонной помпы могут повышать общий риск переломов на 10 – 40 %. В некоторой степени это повышение может быть обусловлено другими факторами риска. Пациентов, которым грозит риск остеопороза, следует лечить в соответствии с действующими клиническими руководствами; также им следует получать надлежащее количество витамина D и кальция.

### **Влияние на результаты лабораторных анализов**

Повышенные уровни CgA могут препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей. Чтобы этого избежать, следует временно прекратить применение эзомепразола не менее чем за пять дней до измерения уровня CgA.

Один флакон препарата содержит менее 1 ммоль натрия, то есть препарат практически свободный от натрия.

### **Применение в период беременности или кормления грудью.**

Данные по применению эзомепразола в период беременности ограничены. Исследования на

животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на эмбриофетальное развитие. Данные исследований рацемической смеси у животных не свидетельствуют о непосредственном или косвенном вредном влиянии на беременность, роды или послеродовое развитие, поэтому назначать Эзонексу® беременным женщинам следует с осторожностью. Неизвестно, проникает ли эзомепразол в грудное молоко. Исследований с участием женщин, которые кормят грудью, не проводилось, поэтому Эзонексу® не следует применять в период кормления грудью.

### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.***

Маловероятно, чтобы Эзонекса® влияла на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами. Во время лечения препаратом могут наблюдаться побочные реакции со стороны нервной системы или органов зрения.

### ***Способ применения и дозы.***

#### Дозировка

#### Взрослые

*Антисекреторная терапия, в случае невозможности перорального применения.*

Пациентам, которые не могут принимать лекарственное средство перорально, можно вводить препарат парентерально в дозе 20 – 40 мг один раз в сутки. Доза для пациентов с рефлюксным эзофагитом составляет 40 мг один раз в сутки. Доза для пациентов, получающих симптоматическое лечение рефлюксной болезни, составляет 20 мг один раз в сутки.

При лечении язв желудка, обусловленных приемом НПВС, обычная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Для предотвращения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных терапией НПВП, пациентам группы риска назначают лекарственное средство в дозе 20 мг один раз в сутки.

Обычно лечение с помощью лекарственного средства для внутривенного введения является кратковременным, пациентов следует переводить на пероральное применение лекарственного средства как можно скорее.

*Кратковременное поддержание гемостаза и профилактика повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения вследствие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки*

После терапевтической эндоскопии острого кровотечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки вводят 80 мг лекарственного средства в виде болюсной инфузии длительностью 30 минут, после чего продолжают введение препарата путем длительной внутривенной инфузии со скоростью 8 мг/час в течение 3 дней (72 часов).

После парентерального лечения терапию следует продолжить с помощью пероральных средств, угнетающих кислотную секрецию.

#### Способ применения

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора приведены в данном разделе ниже («Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)»).

#### Инъекции

#### Доза 40 мг

5 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут.

#### Доза 20 мг

2,5 мл или половину восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

#### Инфузии

#### Доза 40 мг

Восстановленный раствор вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут.

#### Доза 20 мг

Половину восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии

продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

#### Доза 80 мг

Восстановленный раствор вводят в виде длительной внутривенной инфузии в течение 30 минут.

#### Доза 8 мг/ч

Восстановленный раствор вводят в виде длительной внутривенной инфузии в течение 71,5 часа (рассчитанная скорость инфузии 8 мг/час, срок годности восстановленного раствора указан в разделе «Срок годности»).

#### *Нарушение функции почек*

Для пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не является необходимой. Поскольку опыт применения препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью ограничен, таким пациентам назначать препарат следует с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *Нарушение функции печени*

ГЭРБ: пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать максимальную дозу Эзонексы<sup>®</sup> 20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Кровоточащие язвы: пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется; пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени после введения начальной болюсной дозы препарата Эзонекса<sup>®</sup> для инфузий 80 мг дальнейшее введение препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью 4 мг/час в течение 71,5 часа может быть достаточным (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы не требуется.

#### *Дети*

##### Дозировка

##### Дети в возрасте 1-18 лет

*В качестве средства для подавления желудочной секреции в случае, когда пероральный прием препарата невозможен*

Пациентам, которые не могут принимать препарат перорально, в рамках периода полного лечения ГЭРБ можно вводить препарат парентерально один раз в сутки (дозы указаны в таблице ниже).

Обычно лечение с помощью препарата для внутривенного введения должно продолжаться недолго, и пациентов следует переводить на пероральный прием лекарственного средства как можно скорее.

##### Рекомендуемые дозы эзомепразола для внутривенного введения

Возрастная группа	Лечение эрозивного рефлюксного эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1-11 лет	Масса тела <20 кг: 10 мг один раз в сутки Масса тела ≥20 кг: 10 или 20 мг один раз в сутки	10 мг один раз в сутки
12-18 лет	40 мг один раз в сутки	20 мг один раз в сутки

#### Способ применения

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора приведены в данном разделе ниже («Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)»).

#### Инъекции

##### Доза 40 мг

5 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут.

##### Доза 20 мг

2,5 мл или половину восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной



инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Доза 10 мг

1,25 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Инфузии

Доза 40 мг

Восстановленный раствор вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут.

Доза 20 мг

Половину восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Доза 10 мг

Четверть восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

*Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)*

Перед применением восстановленный раствор следует визуально осмотреть на наличие частиц и изменения цвета. Следует использовать только прозрачный раствор. Раствор предназначен только для одноразового применения.

Если все восстановленное содержимое флакона не нужно, неиспользованный раствор следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Раствор для инъекций по 40 мг

Готовят раствор для инъекции (8 мг/мл), добавляя 5 мл 0,9 % натрия хлорида для внутривенного применения во флакон эзомепразола 40 мг.

Восстановленный раствор для инъекций прозрачный и бесцветный или чуть желтоватого цвета.

Раствор для инфузий по 40 мг

Готовят раствор для инфузий, растворяя содержимое одного флакона эзомепразола 40 мг в 100 мл 0,9 % хлорида натрия для внутривенного применения.

Раствор для инфузий по 80 мг

Готовят раствор для инфузий, растворяя содержимое двух флаконов эзомепразола по 40 мг в 100 мл 0,9 % хлорида натрия для внутривенного применения.

Восстановленный раствор для инфузий прозрачный и бесцветный или немного желтоватого цвета.

***Дети.***

Применяют детям в возрасте от 1 года в качестве средства для антисекреторной терапии в случае, когда пероральный прием препарата невозможен.

***Передозировка.***

Опыт умышленной передозировки в настоящее время очень ограничен. Симптомами, которые возникали в результате перорального приема дозы 280 мг, были проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и слабость. Разовый пероральный прием 80 мг эзомепразола и внутривенное введение 308 мг эзомепразола в течение 24 часов последствий не вызывали. Специфический антидот неизвестен. Эзомепразол значительным образом связывается с белками плазмы крови и поэтому плохо выводится с помощью диализа. Как и в случае любой передозировки, следует проводить симптоматическое лечение и принять общие поддерживающие меры.

***Побочные реакции.***

Нижеприведенные побочные реакции на препарат были обнаружены или предполагались в программе клинических исследований эзомепразола при его пероральном или внутривенном применении, а также во время постмаркетингового наблюдения за пероральным применением препарата.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения, тромбоцитопения; агранулоцитоз, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, например лихорадка, ангионевротический отек и анафилактические реакции/шок.

*Со стороны метаболизма и питания:* периферический отек, гипонатриемия, гипомагниемия (см. раздел «Особенности применения»); тяжелая гипомагниемия может коррелировать с гипокальциемией.

*Со стороны психики:* бессонница, ажитация, спутанность сознания, депрессия, агрессия, галлюцинации.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, парестезии, сонливость, нарушение вкусовых ощущений.

*Со стороны органов зрения:* нечеткость зрения.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* вертиго.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* бронхоспазм.

*Со стороны пищеварительной системы:* боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, сухость во рту, стоматит, желудочно-кишечный кандидоз, микроскопический колит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* повышение уровня печеночных ферментов, гепатит с желтухой или без нее, печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с предварительно имеющейся болезнью печени.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* реакции в месте введения \*, дерматит, зуд, сыпь, крапивница, алопеция, фоточувствительность, полиморфная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани:* переломы бедра, запястья или позвоночника (см. раздел «Особенности применения»), артралгия, миалгия, мышечная слабость.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* интерстициальный нефрит; у некоторых пациентов сообщалось о почечной недостаточности.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* гинекомастия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* недомогание, усиленное потоотделение.

\* Реакции в месте введения наблюдались преимущественно в исследовании с применением высоких доз в течение 3 суток (72 часов). В программе доклинического исследования эзомепразола для внутривенного применения не наблюдалось раздражения сосудов, однако была замечена незначительная реакция воспаления ткани в области подкожной (околовенозной) инъекции. Результаты доклинического исследования указывали на то, что клиническое проявление раздражения ткани было связано с концентрацией.

Необратимые нарушения зрения отмечались в единичных случаях у критически больных пациентов, получавших омепразол (рацемат) в виде внутривенной инъекции, особенно в высоких дозах, однако причинно-следственная связь не установлена.

#### *Педиатрическая популяция*

Рандомизированное открытое международное исследование было проведено с целью оценки фармакокинетики многократного внутривенного применения эзомепразола в течение 4 дней при введении один раз в сутки у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел «Фармакокинетика»). Всего к оценке безопасности средства были привлечены 57 пациентов (8 детей в возрасте 1 – 5 лет). Данные по безопасности препарата согласуются с известным профилем безопасности эзомепразола, и новых угроз безопасности пациентов выявлено не было.

#### **Срок годности.**

2 года.

*Срок годности после приготовления раствора:* была продемонстрирована химическая и физическая стабильность в условиях применения в течение 12 часов при 30 °С. С точки зрения микробиологии, продукт следует использовать немедленно.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Флаконы могут храниться без вторичной упаковки под действием обычного комнатного освещения до 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте.

***Несовместимость.***

Данное лекарственное средство не следует применять с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

**Упаковка.** По 10 мл во флаконе. По 1, 5 или 10 флаконов в пачке (производство из упаковки in bulk фирмы-производителя Лабораториос Нормон С.А, Испания).

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 28.05.2019.