

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
06.03.2018 № 450
Регистрационное удостоверение
№ UA/16607/01/01
№ UA/16607/01/02

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
06.04.2020 № 777

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЭЗОНЕКСА
(ESONEXA)

Состав:

действующее вещество: esomeprazole;

1 таблетка содержит эзомепразола магния дигидрата 21,75 мг, что эквивалентно эзомепразолу 20 мг; или эзомепразола магния дигидрата 43,5 мг, что эквивалентно эзомепразолу 40 мг;

вспомогательные вещества: метакрилатного сополимера дисперсия, тальк, триэтилцитрат, гипромелоза, сахар сферический, магния стеарат, гидроксипропилцеллюлоза, глицерол моностеарат, полисорбат 80, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, макрогол 6000, кросповидон, натрия стеарилфумарат; для дозировки 20 мг: Opadry Pink 03B34284 (гипромелоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172)); для дозировки 40 мг: Opadry Pink 03B34285 (гипромелоза, титана диоксид (E171), макрогол 400, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172)) .

Лекарственная форма. Таблетки кишечнорастворимые.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 20 мг: светло-розовые, двояковыпуклые, эллиптической формы, покрытые оболочкой таблетки размером (6,55±0,4) мм × (13,6 ± 0,6) мм;

таблетки по 40 мг: розовые, двояковыпуклые, эллиптической формы, покрытые оболочкой таблетки размером (8,2 ± 0,5) мм × (17 ± 0,6) мм.

Фармакотерапевтическая группа.

Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы.

Код АТХ А02В С05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Эзомепразол является S-изомером омепразола, который снижает секрецию соляной кислоты в желудке благодаря специфически направленному механизму действия. Он является специфическим ингибитором протонной помпы в париетальной клетке. R- и S-изомеры омепразола имеют одинаковую фармакодинамическую активность.

Эзомепразол является слабым основанием, он концентрируется и переходит в активную форму в высококислотной среде секреторных канальцев париетальной клетки, где он ингибирует фермент H⁺K⁺-АТФазу – протонную помпу, а также подавляет базальную и стимулированную секрецию кислоты.

Фармакодинамические эффекты.

После перорального приема 20 мг и 40 мг эзомепразола действие наступает в течение часа. После повторного приема 20 мг эзомепразола 1 раз в сутки в течение 5 дней средний пик выброса кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90 % при определении этого показателя через 6–7 часов после приема дозы на 5-й день.

Через 5 дней приема эзомепразола в дозе 20 мг и 40 мг перорально уровень рН желудка был больше 4 в среднем в течение 13 и 17 часов соответственно и более 24 часов – у пациентов с симптоматическим рефлюкс-эзофагитом. Часть пациентов, у которых уровень рН желудка был больше 4 в течение 8, 12 и 16 часов, после приема 20 мг эзомепразола составила 76 %, 54 % и 24 % соответственно. Соответствующие пропорции для 40 мг эзомепразола составляли 97 %, 92 % и 56 %.

При использовании AUC в качестве косвенного показателя плазменной концентрации была продемонстрирована зависимость подавления секреции кислоты от экспозиции препарата.

Лечение рефлюкс-эзофагита эзомепразолом 40 мг было успешным приблизительно у 70 % больных после 4 недель лечения и у 93 % – после 8 недель лечения.

Применение эзомепразола 20 мг два раза в сутки в течение одной недели вместе с соответствующими антибиотиками приводило к успешной эрадикации *Helicobacter pylori* приблизительно у 90 % больных. После такого лечения в течение одной недели не было необходимости в дальнейшей монотерапии антисекреторными препаратами для успешного заживления язвы и устранения симптомов неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки.

В период применения антисекреторных препаратов концентрация гастрина в плазме крови увеличивается в ответ на снижение секреции кислоты.

Увеличение количества ECL-клеток, возможно, связано с повышением уровня гастрина в плазме крови, что наблюдалось у некоторых пациентов при длительном применении эзомепразола.

Были получены сообщения о нескольких случаях повышения частоты возникновения гранулярных кист в желудке при длительном применении антисекреторных препаратов. Эти явления являются физиологическим следствием длительного подавления секреции кислоты и имеют доброкачественный и обратимый характер.

Снижение секреции желудочного сока вследствие применения любого ингибитора протонной помпы увеличивает в желудке количество бактерий, присутствующих в гастроинтестинальном тракте в норме. Лечение ингибиторами протонной помпы может приводить к повышению риска гастроинтестинальной инфекции, вызванной, например, *Salmonella* или *Campylobacter*.

Эзомепразол был более эффективным по сравнению с ранитидином при лечении язв желудка у пациентов, лечившихся нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Эзомепразол был эффективным для профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, лечившихся НПВП (у пациентов старше 60 лет и/или с язвой в анамнезе), в том числе ЦОГ-2 селективными НПВП.

Фармакокинетика.

Эзомепразол является кислотолабильным и применяется перорально в форме гранул в кишечнорастворимой оболочке. Конверсия в R-изомер *in vivo* незначительная. Абсорбция эзомепразола происходит быстро, пиковая концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 1-2 часа после приема дозы. Абсолютная биодоступность составляет 64 % после разовой дозы 40 мг и возрастает до 89 % после повторного приема 1 раз в сутки. Для дозировки 20 мг эзомепразола соответствующие значения составляют 50 % и 68 %. Объем распределения у здоровых добровольцев в состоянии равновесия составляет 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол на 97 % связывается с протеинами плазмы.

Прием пищи замедляет и снижает абсорбцию эзомепразола, однако это не влияет на действие эзомепразола на кислотность в полости желудка.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол полностью метаболизируется с помощью цитохромной системы P450 (CYP). Основная часть метаболизма эзомепразола зависит от полиморфного CYP2C19, отвечающего за возникновение гидрокси- и деметилметаболитов эзомепразола. Остальная – от второй

специфической изоформы, CYP3A4, которая отвечает за образование эзомепразолсульфона – главного метаболита в плазме крови.

Параметры, приведенные ниже, главным образом отражают фармакокинетику у лиц с функциональным ферментом CYP2C19 (быстрых метаболизаторов).

Общий клиренс плазмы крови составляет около 17 л/ч после разовой дозы и около 9 л/ч после повторного приема. Период полувыведения из плазмы составляет около 1,3 часа после повторного приема дозы 1 раз в сутки. Фармакокинетика эзомепразола изучалась при применении в дозах до 40 мг дважды в сутки. Площадь, ограниченная кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, увеличивается при повторном приеме эзомепразола. Это увеличение является дозозависимым и приводит к большему чем дозопропорциональным увеличениям AUC после повторного применения. Эта зависимость от времени и дозы объясняется снижением метаболизма первого прохождения и системным клиренсом, связанным с угнетением фермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфметаболитом. Эзомепразол полностью выводится из плазмы между приемом доз без тенденции к кумуляции при применении препарата 1 раз в сутки.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочного сока. Около 80 % пероральной дозы эзомепразола выводится в форме метаболитов с мочой, остальное – с калом. Менее 1 % исходного лекарственного вещества оказывается в моче.

Особые группы больных

Примерно $2,9 \pm 1,5$ % популяции пациентов имеют недостаточность фермента CYP2C19 (их называют медленными метаболизаторами). У этих лиц метаболизм эзомепразола большей частью осуществляется CYP3A4. После повторного приема 1 раз в сутки 40 мг эзомепразола среднее значение площади, ограниченной кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, у медленных метаболизаторов примерно на 100 % выше, чем у лиц с нормальным функционированием фермента CYP2C19 (быстрых метаболизаторов). Средняя пиковая концентрация в плазме крови увеличивается примерно на 60 %. Эти результаты не имеют никакого влияния на дозировку эзомепразола.

Метаболизм эзомепразола существенно не изменяется у пациентов пожилого возраста (71–80 лет).

После разовой дозы эзомепразола 40 мг среднее значение площади, ограниченной кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, у женщин на 30 % выше по сравнению с мужчинами. Никакой разницы, связанной с полом, не наблюдалось при повторном приеме препарата 1 раз в сутки. Эти результаты не влияют на дозировку эзомепразола.

Пациенты с нарушением функции печени/почек

Метаболизм эзомепразола у пациентов со слабой и умеренной дисфункцией печени может быть нарушен. Скорость метаболизма снижается у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, что приводит к увеличению площади, ограниченной кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, в 2 раза. Таким образом, максимальная доза для пациентов с серьезными нарушениями функции печени составляет 20 мг. Эзомепразол и его метаболиты не имеют тенденции к кумуляции в случае приема препарата 1 раз в сутки.

Исследований при участии больных с нарушенной функцией почек не проводилось. Поскольку почки отвечают за выведение метаболитов эзомепразола, а не главного исходного соединения, изменений в метаболизме у больных с нарушением функции почек не ожидается.

Пациенты пожилого возраста

Метаболизм эзомепразола незначительно меняется у пациентов пожилого возраста (71–80 лет).

Применение в педиатрии

Дети 12–18 лет: после многократного применения 20 мг и 40 мг эзомепразола общее влияние и время достижения максимальной концентрации препарата в плазме были такими же, как и у взрослых.

Клинические характеристики.

Показания.

Взрослые

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

– лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;

- длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом с целью предотвращения рецидива;
- симптоматическое лечение ГЭРБ.

В сочетании с соответствующими антибактериальными лекарственными средствами для эрадикации Helicobacter pylori:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, обусловленной *Helicobacter pylori*;
- предотвращение рецидива пептических язв у пациентов с язвами, вызванными *Helicobacter pylori*.

Пациенты, требующие длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП):

- заживление язв желудка, обусловленных применением НПВП;
- профилактика язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных применением НПВП у пациентов, относящихся к группе риска.

Длительное лечение после внутривенного применения препарата для профилактики рецидива кровотечения из пептических язв.

Лечение синдрома Золлингера–Эллисона.

Дети в возрасте от 12 лет.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В сочетании с антибиотиками при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, обусловленной Helicobacter pylori.

Противопоказания.

Известная повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим компонентам препарата.

Препарат, как и другие ингибиторы протонного насоса, не следует применять вместе с нелфинавиром.

Детский возраст (младше 12 лет).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных средств

Ингибиторы протеазы

Отмечалось взаимодействие омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы, клиническая значимость и механизм которого не всегда известны. Повышенные уровни рН желудочного сока в период лечения препаратом могут изменять всасывание ингибиторов протеазы. Другой возможный механизм взаимодействия заключается в угнетении активности CYP2C19.

При сопутствующем применении с омепразолом концентрации атазанавира и нелфинавира в сыворотке крови снижались, поэтому их одновременное применение не рекомендуется. При одновременном применении омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев экспозиция атазанавира существенно снижалась (значение AUC, C_{max} и C_{min} уменьшались примерно на 75 %). Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияния омепразола на экспозицию атазанавира. При одновременном применении омепразола (20 мг в сутки) с атазанавиром 400 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев отмечалось снижение экспозиции атазанавира примерно на 30 % по сравнению с экспозицией при ежедневном применении 300 мг атазанавира/100 мг ритонавира без омепразола в дозе 20 мг в сутки. Сопутствующее применение омепразола (40 мг в сутки) приводило к уменьшению средних значений AUC, C_{max} и C_{min} нелфинавира на 36–39 %, а средние значения AUC, C_{max} и C_{min} фармакологически активного метаболита M8 снижались на 75–92 %. Из-за сходства фармакодинамических эффектов и фармакокинетических свойств омепразола и эзомепразола не следует применять эзомепразол одновременно с атазанавиром (см. раздел «Особенности применения»); сопутствующее применение эзомепразола с нелфинавиром противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). В случаях сопутствующей терапии омепразолом (40 мг в сутки) сообщалось, что при применении саквинавира (в сочетании с ритонавиром) его уровни в сыворотке крови росли

(80–100 %). Лечение омепразолом в дозе 20 мг в сутки не влияло на экспозицию дарунавира (в сочетании с ритонавиром) и ампренавира (в сочетании с ритонавиром). Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг в сутки не влияло на экспозицию ампренавира (в комбинации с ритонавиром и без него). Лечение эзомепразолом в дозе 40 мг в сутки не влияло на экспозицию лопинавира (в сочетании с ритонавиром).

Метотрексат

У некоторых пациентов отмечалось повышение уровней метотрексата при сопутствующем применении ингибиторов протонной помпы.

При назначении метотрексата в высоких дозах следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Такролимус

При одновременном применении эзомепразола сообщалось об увеличении уровня такролимуса в сыворотке крови. Следует проводить тщательный мониторинг концентрации такролимуса в сыворотке крови и функции почек (клиренс креатинина); при необходимости – откорректировать дозу такролимуса.

Лекарственные средства, всасывание которых зависит от pH

Угнетение желудочной кислотности при лечении препаратами группы ингибиторов протонной помпы, в том числе эзомепразолом, может влиять на абсорбцию лекарственных средств, всасывание которых зависит от pH желудка. Как и в случае с другими лекарственными средствами, уменьшающими внутрижелудочную кислотность, при лечении эзомепразолом абсорбция таких препаратов, как кетоконазол, итраконазол, а также эрлотиниб, может уменьшаться, тогда как всасывание таких препаратов, как дигоксин, может повышаться. Одновременное применение омепразола (20 мг в сутки) и дигоксина у здоровых добровольцев повышало биодоступность дигоксина на 10 % (у двух из десяти исследуемых лиц – до 30 %). Редко регистрировались случаи токсичности, вызванной применением дигоксина. Однако следует соблюдать осторожность при назначении высоких доз эзомепразола пациентам пожилого возраста. Необходимо усилить лекарственный мониторинг дигоксина.

Лекарственные средства, которые метаболизируются при участии CYP2C9

Эзомепразол является ингибитором CYP2C19, основного фермента, который метаболизирует эзомепразол. Соответственно, при комбинации эзомепразола с препаратами, которые метаболизируются при участии CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и т.п., концентрации этих препаратов в плазме крови может расти, что может привести к необходимости уменьшения их дозы. На это, в частности, следует обратить внимание, когда эзомепразол назначают для применения в режиме «по необходимости».

Диазепам

Одновременное применение диазепама и эзомепразола в дозе 30 мг приводило к снижению клиренса диазепама, субстрата CYP2C19, на 45 %.

Фенитоин

При сопутствующем применении фенитоина и эзомепразола в дозе 40 мг у больных эпилепсией отмечался рост минимальной концентрации фенитоина в плазме крови на 13 %. Рекомендуется контролировать уровень фенитоина в плазме крови в начале терапии эзомепразолом и при ее прекращении.

Вориконазол

Сопутствующее применение омепразола (40 мг один раз в сутки) увеличивало C_{max} и AUC_{0-t} вориконазола (субстрата CYP2C19) на 15 % и 41 % соответственно.

Цилостазол

Омепразол, а также эзомепразол действуют как ингибиторы CYP2C19. В ходе перекрестного исследования применения омепразола в дозе 40 мг и цилостазола здоровым добровольцам было выявлено повышение C_{max} и AUC цилостазола на 18 % и 26 % соответственно, а одного из его активных метаболитов – на 29 % и 69 % соответственно.

Цизаприд

У здоровых добровольцев при одновременном применении с эзомепразолом (40 мг) площадь под кривой зависимости концентрации цизаприда в плазме крови от времени (AUC) возрастала на 32 %, а период его полувыведения ($t_{1/2}$) вырос на 31 %, однако значительного роста максимального уровня цизаприда в плазме крови не наблюдалось. Незначительного удлинения

интервала QTc, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при сопутствующем применении цизаприда с эзомепразолом не отмечалось (см. также раздел «Особенности применения»).

Варфарин

В клиническом исследовании было показано, что при сопутствующем применении эзомепразола в дозе 40 мг у пациентов на фоне терапии варфарином время коагуляции оставалось в приемлемых пределах. Однако в пострегистрационный период сообщалось о нескольких отдельных случаях клинически значимого повышения индекса международного нормализованного соотношения (INR) во время совместного применения этих лекарственных средств. Рекомендуется мониторинг в начале и по окончании комбинированной терапии эзомепразолом и варфарином или другими производными кумарина.

Клопидогрель

Результаты фармакокинетического (ФК)/фармакодинамического (ФД) взаимодействия между клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг/поддерживающая доза 75 мг в сутки) и эзомепразолом (перорально 40 мг в сутки), полученные в ходе исследований с участием здоровых добровольцев, показали снижение экспозиции активного метаболита клопидогреля в среднем на 40 % и снижение максимального показателя ингибирования (индуцированной АДФ) агрегации тромбоцитов в среднем на 14 %.

Во время проведения исследования с участием здоровых добровольцев относительно одновременного применения клопидогреля с эзомепразолом и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в фиксированной комбинации доз (20 мг + 81 мг соответственно) по сравнению с применением клопидогреля в виде монотерапии отмечалось снижение экспозиции активного метаболита клопидогреля почти на 40 %.

Однако максимальные уровни ингибирования (индуцированной АДФ) агрегации тромбоцитов были одинаковыми в группе применения клопидогреля в качестве монотерапии и в группе применения клопидогреля вместе с эзомепразолом и АСК.

В наблюдательных и клинических исследованиях получены противоречивые данные о клинических аспектах ФК/ФД взаимодействия эзомепразола относительно основных сердечно-сосудистых явлений. В качестве меры предосторожности необходимо избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогреля.

Исследованные лекарственные средства без клинически значимого взаимодействия

Амоксициллин и хинидин

Эзомепразол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику амоксициллина или хинидина.

Напроксен или рофекоксиб

В течение кратковременных исследований сопутствующего применения эзомепразола с напроксеном или рофекоксибом никакого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику эзомепразола

Лекарственные средства, которые подавляют активность CYP2C19 и / или CYP3A4

Эзомепразол метаболизируется с помощью ферментов CYP2C19 и CYP3A4. Сопутствующее применение эзомепразола и ингибитора CYP3A4 кларитромицина (500 мг дважды в сутки) приводит к удвоению экспозиции (AUC) эзомепразола. Сопутствующее применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 может привести к более чем двукратному росту экспозиции эзомепразола. Ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол приводил к повышению AUC₀₋₂₄ эзомепразола на 280 %. Коррекция дозы эзомепразола, как правило, не требуется, за исключением терапии пациентов с тяжелым нарушением функции печени и в случае, если показано длительное лечение.

Лекарственные средства, которые индуцируют активность CYP2C19 и/или CYP3A4

Препараты, которые индуцируют активность CYP2C19 или CYP3A4, или обоих ферментов (такие как рифампицин и зверобой), могут приводить к снижению уровней эзомепразола в сыворотке крови путем ускорения скорости его метаболизма.

Педиатрическая популяция

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Особенности применения.

При наличии тревожных симптомов (например, выраженное уменьшение массы тела, повторяющаяся тошнота, дисфагия, гематемезис или мелена) и в случаях, когда язва желудка подозревается или имеется, необходимо исключить злокачественность, поскольку применение Эзонексы может изменить симптомы и отсрочить постановку правильного диагноза.

Пациентам, принимающим препарат в течение длительного времени (особенно лицам, принимающим его больше года), следует находиться под регулярным наблюдением.

Пациентам, принимающим препарат в режиме «по необходимости», следует сообщить врачу в случае изменения характера симптомов. При назначении эзомепразола для эрадикации *Helicobacter pylori* необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия всех компонентов тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому необходимо учитывать его противопоказания и взаимодействие (при одновременном применении тройной терапии с эзомепразолом и лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP3A4, такими, например, как цизаприд).

Применение ингибиторов протонной помпы может несколько повысить риск желудочно-кишечных инфекций, таких как *Salmonella* и *Campylobacter*.

Эзомепразол, как и все препараты, блокирующие выработку соляной кислоты, может уменьшить всасывание витамина B₁₂ (цианокобаламина) в связи с гипо- или ахлоргидрией. Это следует учитывать у пациентов с пониженным уровнем витамина B₁₂ и у которых существует риск снижения абсорбции витамина B₁₂ при длительном применении.

Гипомагниемия

Были сообщения о случаях развития тяжелой гипомагниемии у пациентов, которым проводили терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), такими как эзомепразол, в течение как минимум 3 месяцев, а в большинстве случаев – в течение 1 года. Серьезные проявления гипомагниемии, такие как тетания, делирий, судороги, головокружение, желудочковая аритмия и повышенная утомляемость, могут начинаться внезапно или протекать незаметно. У большинства пациентов с гипомагниемией ее удалось нивелировать проведением заместительной терапии магнием и прекращением приема ИПП.

У пациентов, которым показано длительное лечение или получающим с ИПП сопутствующую терапию дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемия (например диуретики), врачам необходимо контролировать уровень магния до начала терапии ИПП и периодически во время лечения.

Риск возникновения переломов

Использование ингибиторов протонной помпы, особенно в больших дозах и в течение длительного времени (> 1 года), могут незначительно увеличить риск переломов бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых людей или при наличии других идентифицированных факторов риска. Наблюдательные исследования свидетельствуют, что ингибиторы протонной помпы могут увеличить общий риск переломов на 10–40 %. Часто это увеличение может быть связано с другими факторами риска. Пациенты с риском остеопороза должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, а также принимать необходимое количество витамина D и кальция.

Подострая кожная красная волчанка (ПККВ)

Применение ингибиторов протонной помпы связано с очень редкими случаями ПККВ. При наличии высыпаний на коже, особенно на открытых для воздействия солнечных лучей участках, и боли в суставах пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью. Врач должен рассмотреть вопрос отмены Эзонексы. Возникновение ПККВ во время лечения ингибиторами протонной помпы в прошлом существенно повышает риск возникновения ПККВ при дальнейшем лечении другими ингибиторами протонной помпы.

Комбинация с другими лекарственными средствами.

Не рекомендуется сопутствующее применение эзомепразола и атазанавира. Если комбинации атазанавира с ингибиторами протонной помпы избежать невозможно, рекомендуется тщательно следить за пациентами в условиях стационара, а также повысить дозу атазанавира до 400 мг с 100 мг ритонавира; дозу эзомепразола 20 мг превышать не следует.

Эзомепразол является ингибитором CYP2C19. Перед началом или непосредственно после окончания приема эзомепразола необходимо учитывать потенциальное взаимодействие с

лекарственными средствами, которые метаболизируются под действием CYP2C19. Наблюдается взаимодействие между клопидогрелем и эзомепразолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Клиническая значимость этого взаимодействия достоверно не определена. В качестве меры предостережения следует избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогреля, за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо.

При назначении эзомепразола для терапии в режиме «по необходимости» следует учитывать колебания концентрации эзомепразола в результате взаимодействия с другими фармацевтическими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сахароза

Это лекарственное средство содержит сахарозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозо-галактозы или сахароз-изомальтазной недостаточностью не должны принимать этот препарат.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Увеличение уровня хромогранина А (CgA) может влиять на результаты исследований по выявлению нейроэндокринных опухолей. Для предупреждения такого влияния лечение эзомепразолом следует прекратить по крайней мере за 5 дней до проведения исследований CgA.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

В настоящее время нет достаточного количества данных о применении препарата во время беременности. Несколько большее количество данных о применении рацемической смеси омепразола в период беременности свидетельствует об отсутствии влияния на возникновение врожденных пороков и фетотоксического воздействия. В исследованиях эзомепразола у животных не было выявлено прямого или косвенного вредного воздействия на эмбриональное/фетальное развитие. В исследованиях рацемической смеси на животных не было выявлено прямого или косвенного влияния на течение беременности, роды и постнатальное развитие. Следует с осторожностью назначать препарат беременным женщинам. Умеренное количество данных о беременных женщинах (от 300 до 1000 случаев беременности) указывает на отсутствие мальформативных эффектов или токсического воздействия эзомепразола на состояние плода/здоровье новорожденного ребенка.

Результаты исследований на животных свидетельствуют об отсутствии прямого или косвенного вредного воздействия препарата на репродуктивную функцию вследствие его токсического воздействия.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли эзомепразол в грудное молоко человека. Информации о последствиях воздействия эзомепразола на новорожденных/грудных детей недостаточно. Эзомепразол не следует применять во время кормления грудью.

Фертильность

Результаты исследований рацемической смеси омепразола на животных указывают на отсутствие влияния омепразола на фертильность в случае перорального введения препарата.

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

Эзомепразол оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Сообщается о таких побочных реакциях, как головокружение (не часто) и нечеткость зрения (редко) (см. раздел «Побочные реакции»). Если такие расстройства наблюдаются, пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Таблетки Эзонекса следует глотать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетки нельзя разжевывать или измельчать.

Пациентам, которые имеют трудности с глотанием, можно рекомендовать растворить таблетку в 100 мл негазированной воды, размешать до распада таблетки, после чего суспензию микрогранул следует выпить сразу или в течение 30 минут. После наполнить стакан водой наполовину, размешать остатки и выпить. Нельзя использовать никакие другие жидкости, поскольку они могут повредить кишечнорастворимую оболочку. Микрогранулы не следует разжевывать или измельчать.

Пациентам, которые имеют трудности с глотанием, можно ввести таблетку через назогастральный зонд, предварительно растворив ее в половине стакана негазированной воды. Очень важно, чтобы шприц и зонд для этой процедуры были соответствующими.

Введение препарата через назогастральный зонд:

1. Положить таблетку в соответствующий шприц и заполнить его примерно 25 мл воды и 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может понадобиться 50 мл воды для предотвращения затруднения прохождения таблетки через зонд.
2. Встряхивать шприц в течение 2 минут, чтобы таблетка распалась.
3. Держать шприц вертикально, наконечником вверх, проверить проходимость наконечника.
4. Приложить шприц к зонду, удерживая его вертикально.
5. Встряхнуть шприц и перевернуть его наконечником вниз. Быстро ввести 5–10 мл жидкости. Перевернуть шприц после введения и снова встряхнуть (шприц следует держать вертикально, чтобы не забить наконечник).
6. Перевернуть шприц опять и ввести еще 5–10 мл жидкости в зонд. Повторять процедуру, пока шприц не станет пустым.
7. Для смывания любых остатков препарата следует заполнить шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха, встряхнуть шприц, перевернуть его и быстро ввести жидкость. Для некоторых зондов может понадобиться 50 мл воды.

Взрослые

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

- *лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита:* 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель. Дополнительные 4 недели терапии рекомендуются пациентам, у которых эзофагит не был вылечен или сохраняются его симптомы.

- *Длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом с целью предотвращения рецидивов:* 20 мг 1 раз в сутки.

- *Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:* 20 мг 1 раз в сутки пациентам без эзофагита. Если после 4 недель лечения контроля над симптомами не удалось достичь, пациенту следует пройти дополнительное обследование. После исчезновения симптомов для их дальнейшего контроля может быть достаточным применение 20 мг 1 раз в сутки. Для взрослых можно применять режим "по необходимости": по 20 мг 1 раз в сутки. Для пациентов, получавших НПВП и у которых существует риск развития язв желудка или двенадцатиперстной кишки, дальнейший контроль симптомов с использованием схемы "по необходимости" не рекомендуется.

В сочетании с антибактериальными средствами для эрадикации Helicobacter pylori, а также для

- *лечение язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной Helicobacter pylori, и*

- *предотвращение рецидива пептических язв у пациентов с язвами, вызванными Helicobacter pylori:* 20 мг Эзонексы с 1г амоксициллина и 500 мг кларитромицина 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Пациенты, требующие длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)

- *лечение и профилактика язв, вызванных длительным приемом НПВП:* рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки, продолжительность лечения – 4–8 недель;

- *профилактика язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с лечением НПВП, у пациентов группы риска:* рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Длительное лечение после внутривенного применения препарата для профилактики рецидива кровотечения из пептических язв: по 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель после внутривенного применения препарата для профилактики рецидива кровотечения из пептических язв.

Лечение синдрома Золлингера–Эллисона: 40 мг 2 раза в сутки. Дозировку следует подбирать индивидуально, продолжительность лечения определяется клиническими показаниями. Согласно полученным клиническим данным, у большинства пациентов контроль состояния достигается при приеме доз от 80 и 160 мг эзомепразола в сутки. Если доза превышает 80 мг/сут, ее нужно разделить на два приема.

Пациенты особых групп

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек не требуется. Из-за отсутствия опыта применения Эзонексы пациентам с тяжелой почечной недостаточностью таким больным препарат следует назначать с осторожностью (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Нарушение функции печени

Не требуют коррекции дозы пациенты со слабым и умеренным нарушением функции печени. Для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени максимальная доза Эзонексы не должна превышать 20 мг (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Педиатрическая популяция

Дети младше 12 лет

Препарат не следует применять детям младше 12 лет, поскольку данные по такому применению отсутствуют.

Дети старше 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- *Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита:* 40 мг один раз в сутки в течение 4 недель, пациентам с невылеченным эзофагитом или стойкими симптомами рекомендуется дополнительно применять препарат в течение 4 недель;

- *длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом для предотвращения рецидива:* 20 мг один раз в сутки;

- *симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ):* доза для пациентов без эзофагита составляет 20 мг один раз в сутки. Если после 4 недель лечения контроля над симптомами достичь не удалось, пациенту следует пройти дополнительное обследование. После купирования симптомов последующий контроль над ними может быть достигнут путем применения препарата в дозе 20 мг один раз в сутки.

Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной Helicobacter pylori

При выборе соответствующей комбинированной терапии следует учитывать официальные общегосударственные, региональные и местные рекомендации по бактериальной резистентности, длительности лечения (обычно 7 дней, но иногда до 14 дней) и надлежащего применения антибактериальных препаратов. Лечение должно проводиться под наблюдением специалиста.

Рекомендации по дозировке препарата

Масса тела	Дозировка
30–40 кг	В комбинации с двумя антибиотиками: Эзонекса 20 мг, амоксициллин 750 мг и кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела – все препараты применяются одновременно два раза в сутки в течение одной недели.
> 40 кг	В комбинации с двумя антибиотиками: Эзонекса 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг – все препараты применяются одновременно два раза в сутки в течение одной недели.

Дети

Препарат не следует применять детям младше 12 лет, поскольку данные по такому применению отсутствуют.

Применяют детям старше 12 лет при таких показаниях:

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
 - длительное лечение пациентов с излеченным эзофагитом с целью предотвращения рецидива;
 - симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).
- В сочетании с антибиотиками при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, обусловленной Helicobacter pylori.*

Передозировка

Данные о передозировке ограничены. Желудочно-кишечные симптомы и слабость описаны после приема 280 мг эзомепразола. Разовая доза эзомепразола 80 мг не повлечет тяжелых побочных эффектов. Специальный антидот неизвестен.

Эзомепразол в значительной степени связывается с протеинами плазмы крови, поэтому гемодиализ малоэффективен. Лечение симптоматическое.

Побочные реакции.

Реакции приведены в соответствии с частотой их возникновения: очень часто ($> 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы

Редко: лейкопения, тромбоцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, такие как лихорадка, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/шок.

Со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: периферические отеки.

Редко: гипонатриемия.

Частота неизвестна: гипомagneмия (см. раздел «Особенности применения»), тяжелая гипомagneмия может коррелировать с гипокальциемией. Гипомagneмия также может быть связана с гипокалиемией.

Со стороны психики

Нечасто: бессонница.

Редко: возбуждение, депрессия, спутанность сознания.

Очень редко: агрессия, галлюцинации.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, парестезии, сонливость.

Редко: нарушение вкуса.

Со стороны органов зрения

Редко: нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха и равновесия

Нечасто: вертиго.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: бронхоспазм.

Со стороны пищеварительного тракта

Часто: боль в животе, запоры, диарея, вздутие живота, тошнота, рвота.

Нечасто: сухость во рту.

Редко: стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта.

Частота неизвестна: микроскопический колит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение уровней печеночных ферментов.

Редко: гепатит с или без желтухи.

Очень редко: печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: дерматит, зуд, крапивница, сыпь.

Редко: алопеция, фоточувствительность.

Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Частота неизвестна: подострая кожная красная волчанка (см. раздел «Особенности применения»)

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: перелом бедра, запястья и позвоночника (см. раздел «Особенности применения»)

Редко: артралгия, миалгия.

Очень редко: мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Очень редко: интерстициальный нефрит, у некоторых пациентов одновременно сообщалось о почечной недостаточности.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Очень редко: гинекомастия.

Общие расстройства

Редко: недомогание, усиление потоотделения.

Срок годности.

2 года.

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

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Эзонекса 40 мг: по 7 таблеток в блистерах. По 1, 2 или 4 блистера в пачке (производство из упаковки in bulk фирмы-производителя Балканфарма Дупница АО, Болгария).

Эзонекса 20 мг: по 7 таблеток в блистерах. По 2 или 4 блистера в пачке (производство из упаковки in bulk фирмы-производителя Балканфарма Дупница АО, Болгария).

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Дата последнего пересмотра. 06.04.2020.