

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НД РБ

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эманера® капсулы кишечнорастворимые 20 мг

Эманера® капсулы кишечнорастворимые 40 мг

Эзомепразол (*Esomeprazole*)

8840 - 2019

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

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

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

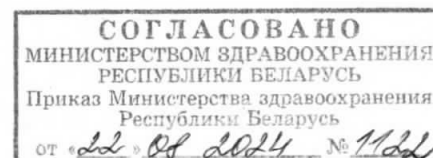
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

	капсулы кишечнорастворимые 20 мг	капсулы кишечнорастворимые 40 мг
сахароза	(28,46 – 32,56) мг	(56,93 – 65,11) мг

Полный список вспомогательных веществ смотрите в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые



Капсулы кишечнорастворимые 20 мг: корпус и крышечка капсулы светло-розового цвета.

Капсулы кишечнорастворимые 40 мг: корпус и крышечка капсулы коричневатого розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Эманера® капсулы кишечнорастворимые показаны к применению у взрослых по следующим показаниям

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

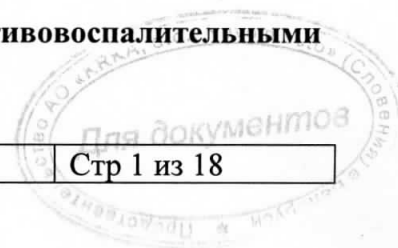
- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита
- длительное поддерживающее лечение пациентов после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива
- симптоматическое лечение ГЭРБ

В комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* и

- лечения язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*
- предотвращения рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Пациенты, получающие терапию нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)

- лечение язвы желудка, ассоциированной с приёмом НПВС



- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с приёмом НПВС у пациентов, относящихся к группе риска

Для профилактики рецидива в качестве длительной терапии после проводимого внутривенно лечения кровотечения из пептической язвы

Синдром Золлингера-Эллисона

Эманера® капсулы кишечнорастворимые показаны к применению у подростков от 12 лет по следующим показаниям

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита
- длительное поддерживающее лечение пациентов после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита с целью профилактики рецидивов
- симптоматическое лечение ГЭРБ

В комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

4.2 Режим дозирования и способ применения

Дозировка

Взрослые

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита

40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель.

Рекомендован дополнительный 4-недельный курс лечения в случаях, когда после первого этапа заживления эзофагита не наступило, или сохраняются симптомы заболевания.

- длительная терапия с целью профилактики рецидивов эзофагита
20 мг 1 раз в сутки.

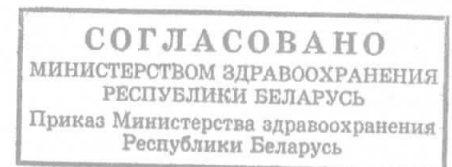
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
20 мг 1 раз в сутки пациентам без эзофагита.

Если после 4 недель лечения контроля симптомов добиться не удалось, то необходимо провести дополнительное обследование пациента. После купирования симптомов, дальнейший контроль над заболеванием может достигаться приёмом 20 мг препарата 1 раз в сутки. Возможно применение по 20 мг препарата 1 раз в сутки в режиме «по требованию». Пациентам с высоким риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающим НПВС, принимать препарат в режиме «по требованию» не рекомендуется.

В комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* и

- лечения язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* и
- профилактики рецидивов пептической язвы у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

20 мг Эманеры® с 1 г амоксициллина и 500 мг кларитромицина, все препараты принимают 2 раза в сутки в течение 7 дней.



Пациенты, получающие терапию НПВС

- лечение язвы желудка, ассоциированной с приёмом НПВС:

обычная доза - 20 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения - 4 - 8 недель.

- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с приёмом НПВС, у пациентов группы риска:

20 мг 1 раз в сутки.

Для профилактики рецидива в качестве длительной терапии после проводимого внутривенно лечения кровотечения из пептической язвы.

40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель после внутривенно инициированной профилактики повторного кровотечения из пептической язвы.

Синдром Золлингера-Эллисона

Рекомендуемая начальная доза Эманеры® - 40 мг 2 раза в сутки. Впоследствии дозировку следует корректировать индивидуально, продолжительность лечения обуславливается клиническими показаниями. На основании клинических данных контроль над заболеванием у большинства пациентов достигается при применении эзомепразола в диапазоне доз от 80 до 160 мг в сутки. При назначении доз выше 80 мг в сутки, дозу следует разделять на два приёма.

*Особые категории пациентов**Почечная недостаточность*

Коррекции дозы не требуется.

Пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью препарат следует назначать с осторожностью из-за ограниченного опыта применения (смотрите раздел 5.2).

Печеночная недостаточность

Пациентам с лёгким или умеренным нарушением функции печени изменения доз не требуется. Пациентам с тяжёлым нарушением функции печени нельзя превышать максимальную дозу препарата, составляющую 20 мг (смотрите раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Применение в педиатрии

Подростки от 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита

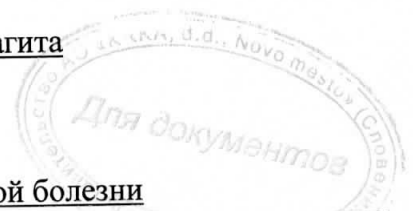
40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель.

Рекомендован дополнительный 4-недельный курс лечения в случаях, когда после первого этапа заживления эзофагита не наступило, или сохраняются симптомы заболевания.

- длительная терапия с целью профилактики рецидивов эзофагита

20 мг 1 раз в сутки.

- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни



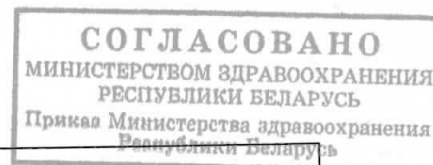
20 мг 1 раз в сутки пациентам без эзофагита.

Если после 4 недель лечения контроля симптомов добиться не удалось, то необходимо провести дополнительное обследование пациента. После купирования симптомов, дальнейший контроль над заболеванием может достигаться приёмом 20 мг препарата 1 раз в сутки.

Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

При выборе рациональной комбинированной терапии следует учитывать официальные национальные, региональные и местные руководства относительно бактериальной резистентности, длительности лечения (как правило - 7, но иногда - до 14 суток) и надлежащего применения антибактериальных препаратов. Лечение должно проходить под контролем специалиста.

Рекомендуемые дозы



Масса тела	Дозирование
30 - 40 кг	Комбинация с двумя антибиотиками: Эманера® 20 мг, амоксициллин 750 мг и кларитромицин 7,5 мг/кг массы тела, назначаются вместе 2 раза в сутки в течение 1 недели.
> 40 кг	Комбинация с двумя антибиотиками: Эманера® 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг, назначаются вместе 2 раза в сутки в течение 1 недели.

Дети младше 12 лет

В связи с отсутствием необходимого объема данных препарат не рекомендован детям младше 12 лет.

Способ применения

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды. Капсулы нельзя разжёвывать или разламывать.

Для пациентов с затруднением глотания капсулы можно открыть, а пеллеты, находящиеся внутри, смешать с половиной стакана негазированной воды. Не следует использовать какие-либо другие жидкости, так как это может привести к растворению кишечнорастворимой оболочки. Воду с пеллетами следует выпить сразу или в течение 30 минут. После чего снова наполнить стакан водой наполовину и выпить. Пеллеты нельзя разжёвывать или раздавливать.

Пациентам, которые не могут самостоятельно глотать, капсулы можно открыть, а пеллеты, находящиеся внутри, смешать с негазированной водой и ввести через желудочный зонд. Перед началом процедуры важно внимательно проверить, чтобы выбранные шприц и зонд подходили для ее выполнения (смотрите раздел 6.6).

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу, замещённым бензимидазолам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Эзомепразол не следует назначать совместно с нелфинавиром (смотрите раздел 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

При появлении любых тревожных симптомов (таких как, значительное спонтанное снижение массы тела, повторяющаяся рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при подозрении или выявлении язвы желудка, следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку приём эзомепразола может уменьшить выраженность симптомов и отсрочить постановку диагноза.

Длительное лечение

Пациенты, находящиеся на длительной терапии (особенно более года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.

Применение «по требованию»

Пациентов, получающих лечение «по требованию», необходимо инструктировать о необходимости обращения к лечащему врачу при изменении характера симптомов.

Эрадикация *Helicobacter pylori*

При назначении эзомепразола для эрадикации *Helicobacter pylori* следует учитывать возможные взаимодействия между компонентами тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому следует учитывать противопоказания и возможные лекарственные взаимодействия кларитромицина при назначении эрадикационной терапии пациентам, получающим препараты, метаболизирующиеся через CYP3A4 (например, цизаприд).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Желудочно-кишечные инфекции

Терапия ингибиторами протонной помпы может незначительно повышать риск развития желудочно-кишечных инфекций, вызванных такими возбудителями, как *Salmonella* и *Campylobacter* (смотрите раздел 5.1).

Абсорбция витамина B12

Подобно иным препаратам, блокирующим секрецию соляной кислоты, эзомепразол может снижать абсорбцию витамина B12 (цианкобаламин) ввиду развития гипо- или ахлоргидрии. Это явление следует учитывать при осуществлении длительной терапии пациентов при наличии факторов риска снижения абсорбции витамина B12.

Гипомагниемия

Тяжёлая гипомагниемия отмечалась у пациентов, получавших ИПП (ингибиторы протонной помпы), подобные эзомепразолу, в течение как минимум трёх месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. У пациентов могут возникать такие проявления тяжёлой гипомагниемии, как усталость, тетания, бред, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, однако симптомы могут начинаться неожиданно или оставаться незамеченными. У большинства пациентов с гипомагниемией состояние улучшалось после введения магния и отмены ИПП.

У пациентов, которым запланирована длительная терапия, или у лиц, получающих ИПП совместно с дигоксином или препаратами, вызывающими гипомагниемию (например, диуретиками), следует определить уровень магния перед началом лечения, а также проводить измерения периодически в процессе лечения.

Риск переломов

Ингибиторы протонной помпы, особенно при приеме в высоких дозах и в течение длительного периода времени (> 1 года), могут незначительно повышать риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пожилых пациентов или у

пациентов с другими предрасполагающими факторами риска. Экспериментальные исследования свидетельствуют о способности ингибиторов протонной помпы увеличивать общий риск переломов на 10 – 40 %. Отчасти это увеличение может обуславливаться другими факторами риска. Пациентам с риском развития остеопороза лечение следует назначать в соответствии с текущими клиническими руководствами. Кроме того, им необходимо обеспечить адекватное потребление кальция и витамина D.

Комбинации с другими препаратами

Одновременное назначение эзомепразола и атазанавира не рекомендовано (смотрите раздел 4.5). При необходимости комбинированной терапии следует обеспечить тщательный клинический мониторинг с повышением дозы атазанавира до 400 мг со 100 мг ритонавира, при этом превышать дозу эзомепразола, составляющую 20 мг, не рекомендовано.

Эзомепразол является ингибитором CYP2C19. При инициации либо окончании курса терапии эзомепразолом следует проводить оценку его возможных реакций с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием CYP2C19. Известно о взаимодействии омепразола и клопидогреля (смотрите раздел 4.5). Клиническая значимость данного явления не определена. В качестве меры предосторожности следует избегать совместного назначения указанных препаратов.

При назначении эзомепразола в виде терапии «по требованию» следует предусмотреть возможные последствия его взаимодействия с другими препаратами, в т. ч. учитывая колебания концентрации эзомепразола в плазме (смотрите раздел 4.5).

Влияние на лабораторные показатели

Повышение уровня CgA может мешать обнаружению нейроэндокринных опухолей. Во избежание этого, приём эзомепразола следует временно прекратить, как минимум за пять дней до измерения CgA (смотрите раздел 5.1). Если уровни CgA и гастрин не вернулись на исходный уровень после первоначального определения, измерения следует повторить через 14 дней после прекращения лечения ИПП.

Подострая кожная красная волчанка (SCLE)

Прием ингибиторов протонной помпы в очень редких случаях приводил к развитию SCLE. При возникновении повреждений, особенно на открытых для солнца участках кожи, в сочетании с артралгией, пациент должен незамедлительно обратиться за медицинской помощью, а специалист системы здравоохранения должен рассмотреть вопрос о прекращении лечения Эманера®. SCLE, возникшая после предыдущего лечения ингибитором протонной помпы, может повышать риск развития SCLE при применении других ингибиторов протонной помпы.

Серьезные кожные нежелательные реакции (SCARs)

Очень редко в связи с лечением эзомепразолом сообщалось о серьезных кожных нежелательных реакциях (SCARs), которые могут быть опасными для жизни, таких как мультиформная эритема (ЕМ), синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах серьезной кожной реакции ЕМ/ССД/ТЭН/DRESS и должны немедленно обратиться к лечащему врачу за медицинской помощью, если возникают какие-либо характерные признаки или симптомы. При появлении признаков и симптомов серьезной кожной реакции применение эзомепразола следует немедленно прекратить. Дополнительная медицинская помощь / тщательное наблюдение должны быть обеспечены по мере необходимости. У пациентов с ЕМ/ССД/ТЭН/DRESS повторное назначение не должно проводиться.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Особая информация о некоторых ингредиентах препарата

Эманера® содержит сахарозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы или недостаточностью сахаразы-изомальтазы не должны принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других активных субстанций

Ингибиторы протеазы

Отмечено взаимодействие омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы. Клиническая значимость и механизмы взаимодействия изучены не полностью. Увеличение pH желудочного сока на фоне лечения омепразолом может влиять на абсорбцию ингибиторов протеазы. Другие возможные механизмы взаимодействия - посредством ингибирования CYP2C19.

При одновременном приёме с омепразолом отмечалось снижение концентраций в сыворотке крови атазанавира и нелфинавира, таким образом, назначение данных препаратов одновременно не рекомендовано. Совместное назначение здоровым добровольцам омепразола (40 мг 1 раз в сутки) с атазанавиром 300 мг / ритонавиром 100 мг привело к значительному уменьшению биодоступности атазанавира (примерно на 75 % AUC, C_{max} и C_{min}). Повышение дозы атазанавира до 400 мг указанного эффекта не компенсировало. Совместное назначение здоровым добровольцам омепразола (20 мг 1 раз в сутки) с атазанавиром 400 мг / ритонавиром 100 мг привело к снижению AUC атазанавира примерно на 30 % по сравнению со значениями, наблюдаемыми при назначении атазанавира 300 мг / ритонавира 100 мг 1 раз в сутки без омепразола. Сопутствующее применение омепразола (40 мг 1 раз в сутки) снижало средние значения AUC, C_{max} и C_{min} нелфинавира на 36 – 39 % и средние значения AUC, C_{max} и C_{min} его фармакологически активного метаболита М8 на 75 – 92 %. Ввиду схожего фармакодинамического действия и подобных фармакокинетических свойств омепразола и эзомепразола, совместное назначение эзомепразола и атазанавира не рекомендовано (смотрите раздел 4.4), а совместное назначение эзомепразола и нелфинавира противопоказано (смотрите раздел 4.3).

При совместном назначении с омепразолом (40 мг 1 раз в сутки) отмечалось повышение концентрации в сыворотке крови саквинавира (совместно с ритонавиром) (80 – 100 %). Сопутствующее применение омепразола 20 мг 1 раз в сутки не оказывало влияния на AUC дарунавира (совместно с ритонавиром) и ампренавира (совместно с ритонавиром). Совместное применение эзомепразола 20 мг 1 раз в сутки не оказывало влияния на AUC ампренавира (как при сопутствующем приёме с ритонавиром, так и без него). Применение омепразола 40 мг 1 раз в сутки не оказывало влияния на AUC лопинавира (совместно с ритонавиром).

Метотрексат

У некоторых пациентов отмечено повышение уровня метотрексата при его совместном приёме с ИПП. При назначении высоких доз метотрексата следует оценить необходимость временной отмены эзомепразола.

Такролимус

При одновременном введении эзомепразола и такролимуса зарегистрировано

повышение концентрации последнего в плазме. Следует провести контроль концентрации такролимуса, а также функции почек (клиренс креатинина), и при необходимости скорректировать дозировку такролимуса.

Лекарственные средства, абсорбция которых зависит от значения pH

Подавление секреции соляной кислоты на фоне лечения эзомепразолом и другими ИПП может приводить к изменению (уменьшению либо увеличению) всасывания препаратов, абсорбция которых зависит от pH желудочного сока. Как и в случае других лекарственных средств, понижающих кислотность желудка, на фоне приёма эзомепразола абсорбция таких препаратов, как кетоконазол, итраконазол и эрлотиниб может снижаться, а дигоксина – повышаться. Сопутствующее применение омепразола (20 мг в сутки) и дигоксина у здоровых субъектов приводило к повышению биодоступности последнего на 10 % (до 30 % - у двух из десяти обследованных). Токсичность дигоксина отмечалась редко. Однако следует проявлять осторожность при назначении эзомепразола в высоких дозах пожилым пациентам. При применении следует усилить терапевтический лекарственный мониторинг дигоксина.

Активные субстанции, метаболизирующиеся CYP2C19

Эзомепразол ингибирует CYP2C19, основной фермент, участвующий в его метаболизме. Таким образом, когда эзомепразол комбинируется с активными веществами, метаболизирующимися CYP2C19, такими, как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и т. д., возможно повышение концентрации этих активных веществ в плазме, что может потребовать снижения дозы. Особенно это следует учитывать при назначении эзомепразола для терапии «по требованию».

Диазепам

Одновременный прием 30 мг эзомепразола и диазепама, субстрата CYP2C19, сопровождался снижением клиренса последнего на 45 %.

Фенитоин

Назначение 40 мг эзомепразола пациентам с эпилепсией приводило к увеличению концентрации фенитоина в плазме в конце дозы на 13 %. В связи с этим при назначении или отмене эзомепразола на фоне терапии фенитоином рекомендуется контролировать плазменные концентрации фенитоина.

Вориконазол

Омепразол (40 мг 1 раз в сутки) увеличивал C_{max} и AUC_t вориконазола (субстрат CYP2C19) на 15 % и 41 %, соответственно.

Цилостазол

Омепразол, так же, как и эзомепразол, действует как ингибитор CYP2C19. В перекрёстном исследовании омепразол, назначенный здоровым добровольцам в дозе 40 мг, увеличивал C_{max} и AUC цилостазола на 18 % и 26 %, соответственно, а одного из его активных метаболитов - на 29 % и 69 %, соответственно.

Цизаприд

Сопутствующий прием 40 мг эзомепразола привел к повышению следующих параметров цизаприда у здоровых добровольцев: AUC - на 32 %, период полувыведения $t_{1/2}$ - на 31 %, без значимого изменения максимальной концентрации цизаприда в плазме. Незначительное увеличение интервала QTc при изолированном введении цизаприда не усугублялось добавлением эзомепразола.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8840 - 2019

Варфарин

При назначении (в клиническом исследовании) 40 мг эзомепразола пациентам, принимающим варфарин, времена коагуляции оставались в допустимых пределах. Тем не менее, в постмаркетинговый период было отмечено несколько отдельных клинически значимых случаев повышения МНО при одновременном приёме этих препаратов. При инициации или отмене терапии эзомепразолом на фоне лечения варфарином или иными производными кумарина рекомендован мониторинг.

Клопидогрел

Результаты исследований с участием здоровых добровольцев продемонстрировали фармакокинетическое / фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг / поддерживающая доза 75 мг) и эзомепразолом (40 мг / сутки, перорально), что приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40 % и снижению максимума ингибирования (АДФ индуцированной) агрегации тромбоцитов в среднем на 14 %.

При применении клопидогрела совместно с фиксированной комбинацией 20 мг эзомепразола + 81 мг ацетилсалициловой кислоты экспозиция активного метаболита клопидогрела была снижена почти на 40 % по сравнению с монотерапией клопидогрелом. При этом максимальные уровни ингибирования (АДФ индуцированной) агрегации тромбоцитов были одинаковыми в обеих группах.

Данные о клинических проявлениях фармакокинетического / фармакодинамического взаимодействия эзомепразола с точки зрения основных сердечно-сосудистых событий, полученные в результате экспериментальных и клинических исследований, являются противоречивыми. В качестве меры предосторожности, совместного применения указанных препаратов следует избегать.

Отсутствие клинически значимого взаимодействия

Амоксициллин и хинидин

Эзомепразол не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику амоксициллина и хинидина.

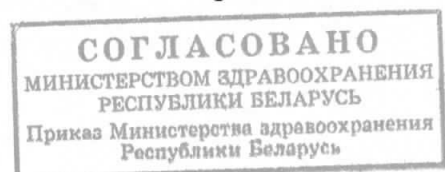
Напроксен или рофекоксиб

Краткосрочные исследования по оценке совместного применения эзомепразола и напроксена или рофекоксиба не выявили клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Влияние других активных субстанций на фармакокинетику эзомепразола

Препараты, которые ингибируют CYP2C19 и / или CYP3A4

Эзомепразол метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4. Совместное применение эзомепразола и ингибитора CYP3A4, кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки), привело к двукратному увеличению величины AUC эзомепразола. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к более чем двукратному повышению величины AUC эзомепразола. Ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол увеличивал AUC₀₋₂₄ эзомепразола на 280 %. Обычно, в таких ситуациях коррекции дозы эзомепразола не требуется. Однако следует оценивать необходимость коррекции доз у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции печени, а также при проведении длительной терапии.



Препараты, которые индуцируют CYP2C19 и / или CYP3A4

Применение препаратов, индуцирующих CYP2C19 или CYP3A4 (рифампицин и зверобой), может привести к снижению концентрации эзомепразола в плазме вследствие ускорения его метаболизма.

Детская популяция

Исследования взаимодействий были выполнены с участием только взрослых пациентов.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В настоящее время не получено достаточного количества данных о применении эзомепразола у беременных женщин. Результаты эпидемиологических исследований большого количества беременных женщин, принимавших рацемическую смесь омепразола, указывают на отсутствие мальформативного (нарушения развития плода) и фетотоксического эффектов препарата. Исследования эзомепразола на животных не выявили прямого или косвенного негативного воздействия на развитие эмбриона и плода. Исследования рацемической смеси на животных не продемонстрировали прямого или косвенного негативного воздействия на беременность, роды и постнатальное развитие. Беременным женщинам препарат следует назначать с осторожностью.

Доступная информация о приеме препарата во время беременности (около 300 - 1000 исходов беременности) демонстрирует отсутствие мальформативного и фетотоксического эффектов препарата.

Результаты исследований на животных не показали наличия прямого или косвенного вредного воздействия на репродуктивную функцию (смотрите раздел 5.3).

Период лактации

Неизвестно, экскретируется ли эзомепразол с грудным молоком матери. Имеется недостаточно информации о влиянии эзомепразола на новорожденных / младенцев. Применение препарата во время кормления грудью не рекомендуется.

Репродуктивная функция

В ходе проведения исследования рацемической смеси омепразола на животных при п/о применении влияния на репродуктивную функцию установлено не было.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Эзомепразол оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Сообщалось о нежелательных реакциях, таких как головокружение (нечасто) и ухудшение зрения (редко) (смотрите раздел 4.8). В случае появления таких симптомов не рекомендуется управлять транспортным средством или работать с оборудованием.

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

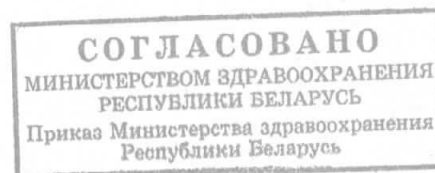
При проведении клинических испытаний (а также постмаркетинговых исследований) наиболее часто были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: головная боль, боль в животе, диарея и тошнота. Кроме того, профиль безопасности схож для разных лекарственных форм препарата, способов применения, возрастных групп и

категорий пациентов. Не были выявлены нежелательные реакции, связанные с дозой препарата.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, сгруппированные по системно-органным классам и частоте возникновения, перечислены далее.

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно Всемирной организации здравоохранения:

- очень частые ($\geq 1/10$);
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);
- нечастые ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);
- редкие ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);
- очень редкие ($< 1/10\ 000$),
- частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).



Системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редкие	Лейкопения, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редкие Редкие	Агранулоцитоз, панцитопения Реакции гиперчувствительности (повышение температуры тела, ангионевротический отёк и анафилактическая реакция / шок)
Нарушения метаболизма и питания	Нечастые Редкие Частота неизвестна	Периферические отёки Гипонатриемия Гипомагниемия (смотрите раздел 4.4), тяжёлая гипомагниемия может коррелировать с гипокальциемией. Гипомагниемия может быть также связана с гипокалиемией. Бессонница
Психические расстройства	Нечастые Редкие	Возбуждение, спутанность сознания, депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень редкие Частые Нечастые Редкие	Агрессия, галлюцинации Головная боль Головокружение, парестезия, сонливость Расстройство вкуса
Нарушения со стороны органа зрения	Редкие	Нечёткость зрения

8840 - 2019

Нарушения со стороны органа слуха и нарушения функции лабиринта	Нечастые	Вертиго
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редкие	Бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частые	Боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота / рвота, железистые полипы дна желудка
Гепатобилиарные нарушения	Нечастые	Сухость во рту
	Редкие	Стоматит, желудочно-кишечный кандидоз
	Частота неизвестна	Микроскопический колит
	Нечастые	Повышение активности «печёночных» ферментов
	Редкие	Гепатит (с желтухой или без)
	Очень редкие	Печёночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечастые	Дерматит, зуд, сыпь, крапивница
	Редкие	Алопеция, фотосенсибилизация
	Очень редкие	Мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Частота неизвестна	Подострая кожная красная волчанка (смотрите раздел 4.4)
	Нечастые	Перелом бедра, запястья или позвоночника (смотрите раздел 4.4)
	Редкие	Артралгия, миалгия
	Очень редкие	Мышечная слабость
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редкие	Интерстициальный нефрит; у некоторых пациентов была также зарегистрирована почечная недостаточность
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редкие	Гинекомастия

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Осложнения общего характера и реакции в месте введения	Редкие	Слабость / недомогание, повышенная потливость
--	--------	---

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

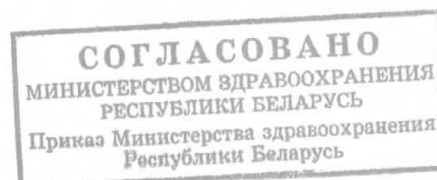
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375(17) 242 00 29

Факс: +375(17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>



4.9 Передозировка

Информация о преднамеренной передозировке у человека ограничена. Приём 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Однократный приём 80 мг эзомепразола не привел к каким-либо отрицательным последствиям.

Специфический антидот не известен. Эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы, поэтому диализ нецелесообразен. Как и в любом другом случае передозировки, лечение должно быть симптоматическим, с проведением общих поддерживающих мероприятий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения состояний, связанных с нарушением кислотности. Ингибиторы протонной помпы.

Код АТХ: A02BC05.

5.1 Фармакодинамические свойства

Эзомепразол является S-изомером омепразола и подавляет секрецию соляной кислоты в желудке за счёт специфического и направленного механизма действия – специфически ингибирует протонную помпу в париетальных клетках. Оба изомера омепразола, R- и S-изомеры, обладают одинаковой фармакодинамической активностью.

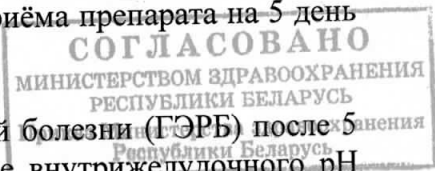
Механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием, которое накапливается и переходит в активную форму в условиях кислой среды секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, и подавляет активность фермента H^+K^+-ATP -аза, протонной помпы, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

Фармакодинамические эффекты

После приёма перорально 20 мг или 40 мг эзомепразола эффект развивается в течение часа. При регулярном приёме 20 мг эзомепразола 1 раз в сутки на протяжении 5 дней

средняя пиковая концентрация соляной кислоты после стимуляции пентагастроном снижается на 90 % (при измерении через 6 - 7 часов после приёма препарата на 5 день терапии).



У пациентов с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) после 5 дней приёма эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось, в среднем, в течение 13 и 17 часов, соответственно. Количество пациентов, у которых величина внутрижелудочного pH выше 4 сохранялась в течение 8, 12 и 16 часов для эзомепразола 20 мг, составило 76 %, 54 % и 24 %, соответственно, а для эзомепразола 40 мг – 97 %, 92 % и 56 %, соответственно.

Используя параметр AUC для оценки концентраций, была показана корреляция между концентрацией препарата в плазме и ингибированием секреции кислоты.

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

Прием эзомепразола по 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение одной недели приводит к успешной эрадикации *H. pylori* примерно у 90 % пациентов.

Пациентам с неосложнённой язвой двенадцатиперстной кишки после одной недели эрадикационной терапии не требуется последующей монотерапии антисекреторными препаратами для эффективного контроля симптомов и заживления язвы.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании пациенты с подтверждёнными эндоскопически кровотечениями из пептической язвы типа Ia, Ib, IIa или IIb по Форресту (9 %, 43 %, 38 % и 10 %, соответственно) были рандомизированы в группу, получавшую раствор эзомепразола для инфузий (n = 375), и группу, получавшую плацебо (n = 389). После эндоскопического гемостаза пациенты получали либо 80 мг эзомепразола в течение 30 минут в виде внутривенной инфузии с последующей непрерывной (8 мг/час) инфузией, либо плацебо в течение 72 часов. После начального 72 часового периода все пациенты открыто получали по 40 мг эзомепразола внутрь на протяжении 27 дней для подавления секреции соляной кислоты. Случаи повторного кровотечения в течение 3 дней составили 5,9 % в группе эзомепразола по сравнению с 10,3 % в группе плацебо и через 30 дней - 7,7 % против 13,6 %, соответственно.

На фоне приёма антисекреторных препаратов в результате снижения секреции кислоты концентрация гастрина в плазме повышается. Также из-за снижения кислотности желудочного сока повышается хромогранин А (CgA).

Повышенный уровень CgA может препятствовать результатам обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Сообщения, полученные из литературных источников, свидетельствуют о необходимости прекращения терапии ингибиторами протонной помпы от 5 дней до 2 недель до запланированного измерения CgA. Это позволит вернуть ложно повышенные после лечения ИПП уровни CgA в нормальный диапазон.

У пациентов, длительно получавших эзомепразол, было отмечено повышенное количество ECL клеток (энтерохромаффиноподобных клеток), что, возможно, связано с повышением концентрации гастрина в плазме. Полученные выводы не являются клинически значимыми.

У пациентов, длительно получающих антисекреторные препараты, несколько увеличивается частота образования железистых кист в желудке. Эти физиологические изменения являются следствием выраженного ингибирования секреции соляной кислоты и носят доброкачественный и обратимый характер.

Применение препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке, в том числе ингибиторов протонной помпы, сопровождается увеличением количества бактерий, в норме присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение ингибиторами протонной помпы может приводить к незначительному повышению риска развития желудочно-кишечных инфекций, таких, как *Salmonella*, *Campylobacter* и, возможно, у госпитализированных пациентов *Clostridium difficile*.

В двух исследованиях с ранитидином в качестве активного контроля эзомепразол показал большую эффективность при лечении язвы желудка у пациентов, принимающих НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Клиническая эффективность

В двух исследованиях с применением ранитидина в качестве препарата сравнения эзомепразол показал большую эффективность в отношении заживления язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

В двух плацебо-контролируемых исследованиях эзомепразол показал большую эффективность в отношении профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (возрастная группа > 60 и / или с пептической язвой в анамнезе).

Детская популяция

В исследовании пациентов с ГЭРБ в возрасте от < 1 до 17 лет, продолжительно получавших ИПП, у 61 % пациентов наблюдали гиперплазию ECL клеток лёгкой степени без клинической значимости и без развития атрофического гастрита или карциноидных опухолей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому принимается внутрь в форме гранул / пеллет, покрытых оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока.

Конверсия в R-изомер в условиях *in vivo* незначительна. Эзомепразол быстро всасывается, достигая максимальных концентраций в плазме примерно через 1 - 2 часа после приёма. Абсолютная биодоступность составляет 64 % после приема однократной дозы 40 мг и увеличивается до 89 % после повторных введений препарата один раз в сутки; для дозы 20 мг - 50 % и 68 %, соответственно. Приём пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола, однако это не оказывает существенного влияния на фармакологическое действие эзомепразола в отношении секреции кислоты.

Распределение

Кажущийся объём распределения при равновесных концентрациях у здоровых лиц составляет примерно 0,22 л/кг массы тела. Связь эзомепразола с белками плазмы – 97 %.

Метаболизм

Эзомепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизируется при участии полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидрокси- и дезметил- метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

части зависит от другой специфической изоформы, CYP3A4, при этом образуется сульфонпроизводное эзомепразола, основной метаболит плазмы.

НД РБ
8840 - 2019

Выведение

Представленные ниже параметры в основном отражают фармакокинетику у лиц с активным ферментом CYP2C19 (быстрые метаболизаторы).

Общий плазменный клиренс составляет около 17 л/ч после однократного приема и около 9 л/ч - после многократного. Период полувыведения из плазмы составляет около 1,3 ч на фоне регулярного приёма 1 раз в сутки. При приеме 1 раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы в промежутке между приёмами и не накапливается в организме.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на желудочную секрецию.

При пероральном приеме до 80 % выводится в виде метаболитов с мочой, остальное - с калом. В моче обнаруживается менее 1 % неизмененного вещества.

Линейность / нелинейность

Фармакокинетика эзомепразола изучалась для дозы 40 мг, принимаемой 2 раза в сутки. Площадь под кривой «концентрация в плазме - время» возрастает при повторном приёме эзомепразола. Такое увеличение является дозозависимым и имеет нелинейную зависимость от дозы при повторных приёмах, что является следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень и уменьшения системного клиренса, вероятно, вызванного ингибированием фермента CYP2C19 эзомепразолом и / или его сульфоновым метаболитом.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Применение у особых групп пациентов

Медленные метаболизаторы

Около $2,9 \pm 1,5$ % населения имеют сниженную активность фермента CYP2C19 (медленные метаболизаторы). У таких пациентов метаболизм эзомепразола, вероятно, в основном осуществляется изоферментом CYP3A4. На фоне регулярного приёма по 40 мг эзомепразола 1 раз в сутки, средняя площадь под кривой «концентрация в плазме - время» у медленных метаболизаторов оказалась примерно на 100 % больше, чем у быстрых. Средние значения максимальных концентраций в плазме были повышены примерно на 60 %.

Указанные особенности не оказывают влияния на дозирование и способ применения эзомепразола.

Гендерные различия

После однократного приёма 40 мг эзомепразола средняя площадь под кривой «время - концентрация в плазме» у женщин примерно на 30 % выше, чем у мужчин. При регулярном приёме 1 раз в сутки гендерных различий отмечено не было. Эти данные не оказывают влияния на дозирование и способ применения эзомепразола.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени метаболизм эзомепразола может быть нарушен. У пациентов с тяжёлыми нарушениями функции печени скорость метаболизма снижена, что приводит к двукратному увеличению площади под кривой «время - концентрация в плазме». Поэтому, у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции печени нельзя превышать суточную дозу эзомепразола, составляющую 20 мг.

Эзомепразол и его основные метаболиты не аккумулируются при приеме 1 раз в сутки.

Нарушение функции почек

Исследования у пациентов со сниженной функцией почек не проводились. Поскольку через почки осуществляется выведение не исходного вещества, а его метаболитов, то предполагается, что у пациентов с нарушенной функцией почек метаболизм эзомепразола не изменяется.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (71 – 80 лет) метаболизм эзомепразола не претерпевает существенных изменений.

Применение в педиатрии

Дети 12 - 18 лет

При регулярном приеме 20 мг и 40 мг эзомепразола значение AUC и времени достижения максимальной концентрации в плазме (t_{max}) эзомепразола у детей в возрасте 12 - 18 лет оказались подобными таковым у взрослых для обеих доз.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные подтверждают отсутствие какой-либо опасности для людей при проведении исследований безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенности, репродуктивной токсичности. Далее перечислены нежелательные реакции, которые отсутствовали в ходе проведения клинических исследований, однако наблюдались у животных при уровнях воздействия препарата, аналогичных таковым в клинических исследованиях, и возможно применимые в клинической практике.

При проведении исследования канцерогенности рацемической смеси у крыс была зарегистрирована гиперплазия желудочно-кишечного тракта и карциноидная опухоль. Данные заболевания являются результатом продолжительной, выраженной гипергастрономии, вторичной по отношению к уменьшенному производству желудочной кислоты, и наблюдаются после длительного применения у крыс ингибиторов секреции желудочной кислоты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Пеллеты

сахарные сферы (сахароза и кукурузный крахмал)

повидон К30

натрия лаурилсульфат

поливиниловый спирт

титана диоксид (E171)

макрогол 6000

макрогол 3000

тальк (E553b)

магния карбонат

полисорбат 80 (E433)

метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1 : 1) дисперсия 30 %

Оболочка капсулы

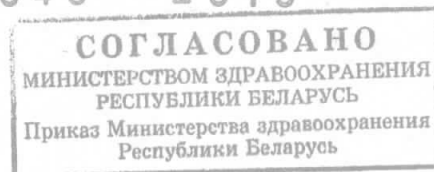
желатин (E441)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

титана диоксид (E171)
железа оксид красный (E172)

НД РБ

8840 - 2019



6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать позднее даты, указанной на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Условия отпуска

По рецепту врача.

6.6 Характер и содержание упаковки

14 или 28 капсул кишечнорастворимых (2 или 4 блистера из ОПА / А1 / ПВХ пленки и А1 фольги по 7 кишечнорастворимых капсул) в коробке с листком-вкладышем.

6.7 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Введение препарата через желудочный зонд

1. Откройте капсулу, поместите пеллеты в соответствующий шприц и наполните его примерно 25 мл воды и 5 мл воздуха.
Для некоторых зондов пеллеты необходимо растворить в 50 мл воды, чтобы предотвратить засорение трубки.
2. Сразу после этого встряхните шприц, чтобы равномерно распределить пеллеты в объеме суспензии.
3. Держите шприц наконечником вверх и убедитесь, что наконечник не засорен.
4. Подсоедините шприц к зонду, сохраняя указанное положение.
5. Встряхните шприц и расположите его наконечником вниз. Немедленно введите 5 – 10 мл в зонд. Переверните шприц после инъекции и встряхните (шприц следует держать наконечником вверх для предотвращения засорения).
6. Переверните шприц наконечником вниз и немедленно введите ещё 5 – 10 мл суспензии в зонд. Повторяйте эту процедуру, пока вся суспензия не будет введена.
7. Наполните шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторите шаг 5, если необходимо смыть оставшийся в шприце осадок. Для некоторых зондов требуется 50 мл воды.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА, д. д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.