

■ PANTONE 179 C
■ PANTONE 432 C

ЭЗОЛЕКТ

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Эзолект.

Международное непатентованное название: эзомепразол.
Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав: каждый флакон содержит:

Эзомепразол натрия Ph. Eur.

эквивалентно эзомепразолу 40 мг.

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

Код АТХ: A02BC05.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика:

Антисекреторное средство — ингибитор H⁺, K⁺- АТФазы (протонного насоса). Снижает секрецию кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонного насоса в париетальных клетках. Является S-изомером омепразола, S- и R-изомеры которого обладают сходной фармакологической активностью. Являясь слабым основанием, накапливается и переходит в активную форму в сильнокислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и ингибирует протонный насос — фермент H⁺, K⁺- АТФазу. Ингибирует как базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты в желудке.

Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке.

После приема внутрь эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с наличием симптомов отмечалось снижение секреции соляной кислоты в желудке на протяжении большей части суток. Эффект был одинаков при внутривенном введении и при приеме внутрь.

Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции соляной кислоты и концентрацией эзомепразола в плазме после приема внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC — площадь под кривой «концентрация-время»).

На фоне внутривенного введения 80 мг эзомепразола в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 23,5 часов значение желудочного pH было выше 4 в течение, в среднем, 21 часа, и выше 6 — в течение 11–13 часов.

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты.

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

Дети. У детей в возрасте менее 1 месяца и в возрасте 1–11 месяцев на фоне приема пероральной эзомепразола в дозе 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг, соответственно, отмечено уменьшение среднего процента времени со значением внутрижелудочного pH менее 4. Профиль безопасности эзомепразола у детей схож с таковым у взрослых.

Фармакокинетика:

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

Метаболизм и выведение. Эзомепразол подвергается полному метаболизму с участием системы цитохрома P450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксильрованные и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола основной метаболит, определяемый в плазме.

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Общий плазменный клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного введения препарата и 9 л/ч — при повторных введениях. Период полувыведения составляет 1,3 часа при повторных введениях препарата один раз в сутки. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается при повторном введении. Это увеличение является время- и дозозависимым, что является следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно, вызванных тем, что эзомепразол и/или его сульфопроизводное ингибируют изофермент CYP2C19. При ежедневном применении один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между введениями, тенденции к кумуляции эзомепразола не отмечается. При повторном внутривенном введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя максимальная концентрация в плазме составляет приблизительно 13,6 мкмоль/л. При приеме

внутри аналогичных доз средняя плазменная максимальная концентрация составляет 4,6 мкмоль/л. Несколько меньше увеличивается общая экспозиция (приблизительно на 30 %) при внутривенном введении эзомепразола по сравнению с пероральным приемом.

При внутривенном введении эзомепразола в дозах 40 мг, 80 мг и 120 мг в течение 30 мин с последующим внутривенным введением в дозе 4 мг/ч или 8 мг/ч в течение 23,5 ч была показана линейная зависимость AUC от вводимой дозы. Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию соляной кислоты в желудке. При пероральном применении до 80 % дозы эзомепразола выводится в виде метаболитов почками, другая часть — кишечником. В моче обнаруживается менее 1 % неизмененного эзомепразола.

Особенности фармакокинетики в некоторых группах пациентов.

Приблизительно у 2,9±1,5 % населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола, в основном, осуществляется с помощью CYP3A4, и при повторном приеме внутрь 40 мг эзомепразола однократно в сутки средняя площадь под кривой «концентрация-время» на 100 % выше, чем у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Средние значения максимальных концентраций в плазме у пациентов со сниженной активностью изофермента повышены приблизительно на 60 %. Сходные различия выявлены при внутривенном введении эзомепразола. Отмеченные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

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

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

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

Применение у детей

Изучение фармакокинетики эзомепразола у детей в возрасте от 0 до 18 лет проводилось после 3-х минутной внутривенной инъекции один раз в сутки в течение 4 дней. Максимальную равновесную концентрацию препарата в плазме крови (C_{ss,max}) оценивали через 5 мин после введения дозы у детей во всех возрастных группах, а у взрослых пациентов — через 7 минут после введения дозы 40 мг и по окончанию инфузии дозы 20 мг.

Возрастная группа	Доза	AUC мкмоль·ч/л	C _{ss,max} мкмоль/л
0-1 мес*	0,5 мг/кг (n=6)	7,5 (4,5 - 20,5)	3,7 (2,7 - 5,8)
1-11 мес*	1,0 мг/кг (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5 - 14,0)
1-5 лет	10 мг (n=7)	7,9(2,9-16,6)	9,4 (4,4 - 17,2)
	10 мг (n=8)	6,9 (3,5 - 10,9)	5,6 (3,1 - 13,2)
6-11 лет	20 мг (n=8)	14,4 (7,2 - 42,3)	8,8 (3,4 - 29,4)
	20 мг (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4- 29,4)
12- 17 лет	20 мг (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8 - 9,0)
	40 мг (n=8)	17,6(13,1-19,8)	10,5 (7,8 - 14,2)
Взрослые	20 мг (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 мг (n=41)	12,6(4,8-21,7)	8,5 (5,4 - 17,9)

* Возрастная группа от 0 до 1 месяца включала пациентов со скорректированным возрастом (сумма внутриутробного возраста и возраста после рождения в полных неделях) > 32 полных недель и <44 полных недель. Возрастная группа от 1 до 11 месяцев включала пациентов со скорректированным возрастом > 44 полных недель.

** Два пациента были исключены — один в связи со сниженной активностью изофермента CYP2C19, второй — в связи с сопутствующим применением ингибитора изофермента CYP3A4.

Согласно построенной модели C_{ss,max} после в/в введения эзомепразола в виде 10-минутной, 20-минутной и 30-минутной инфузии уменьшались, в среднем, на 37% — 49%, 54% — 66% и 61% — 72%, соответственно, во всех возрастных группах и группах дозирования по сравнению со значением C_{ss,max} после 3-минутной инъекции.

Показания к применению:

Взрослые.

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности её проведения:

- при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни;
- для заживления пептических язв, связанных с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- для профилактики пептических язв, связанных с приёмом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска;
- для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза.

• Дети (в возрасте от 1 года до 18 лет).

- В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности её проведения:
- при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещающим бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата;
- детский возраст до 18 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- эзомепразол, как и другие ингибиторы протонной помпы, не должен приниматься совместно с атазанавиром и нефлпавиром.
- *С осторожностью* - тяжелая почечная недостаточность.
- *Беременность и период лактации:*
- Данные о безопасности применения препарата Эзолект при беременности отсутствуют. Применение возможно в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода.
- Противопоказан в период лактации.

Способы применения и дозы:

Взрослые.

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

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

При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом рекомендуется эзомепразол в дозе 40 мг 1 раз в сутки. Для лечения симптомов ГЭРБ эзомепразол применяется в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Для заживления пептических язв, связанных с приёмом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки.

Для профилактики пептических язв, связанных с приёмом НПВП, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Как правило, период лечения внутривенной формой непродолжителен, пациента следует как можно быстрее перевести на пероральный приём препарата.

Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза:

После эндоскопического гемостаза рекомендуется эзомепразол в дозе 80 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 3 суток (72 часов).

После окончания парентеральной терапии для подавления секреции кислоты рекомендуется антисекреторная терапия.

Приготовление раствора. Перед применением раствор следует оценить визуально на предмет отсутствия видимых механических примесей и изменения цвета. Только прозрачный раствор может быть использован.

Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Инъекция 40 мг

Раствор для инъекций (8 мг/мл) готовится путем добавления 5 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения во флакон с 40 мг эзомепразола. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Инфузия 40 мг

Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого одного флакона с 40 мг эзомепразола в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения.

Инфузия 80 мг

Инфузионный раствор готовится путем растворения содержимого двух флаконов с эзомепразолом 40 мг в 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Инъекции.

Доза 40 мг.

Приготовленный раствор эзомепразола (5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Доза 20 мг.

Половина приготовленного раствора эзомепразола (2,5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Инфузии.

Доза 40 мг.

Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде

внутривенной инфузии в течение 10–30 минут.

Доза 20 мг.

Половина приготовленного раствора эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10–30 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Доза 80 мг.

Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Доза 8 мг/ч.

Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде продленной внутривенной инфузии в течение 71,5 часов (8 мг/ч).

Нарушение функции почек.

Коррекция дозы препарата Эзолект у пациентов с нарушением функции почек не требуется. В связи с ограниченным опытом применения препарата эзомепразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

Нарушение функции печени.

ГЭРБ: коррекция дозы препарата Эзолект у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Кровотечение из пептической язвы: коррекция дозы препарата Эзолект у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется следующий режим введения препарата Эзолект: 80 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией в максимальной дозе 4 мг/ч в течение 71,5 часов.

Пациенты пожилого возраста.

Коррекция дозы препарата Эзолект у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети (в возрасте от 1 года до 18 лет).

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения

При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни — эзомепразол парентерально 1 раз в сутки, как часть курса терапии ГЭРБ.

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

Рекомендации по дозированию эзомепразола для детей.

Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита:

Детский возраст 1–11 лет. Масса тела менее 20 кг: 10 мг 1 раз в сутки. Масса тела 20 кг и более: 10 мг или 20 мг 1 раз в сутки.

Детский возраст 12–18 лет по 40 мг 1 раз в сутки.

Симптоматическое лечение ГЭРБ. **Детский возраст 1–11 лет** по 10 мг 1 раз в сутки. **Детский возраст 12–18 лет** по 20 мг 1 раз в сутки.

Инъекции. **Доза 40 мг.** Приготовленный раствор эзомепразола (5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут.

Доза 20 мг.

Половина приготовленного раствора эзомепразола (2,5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Инфузии.

Доза 40 мг. Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10–30 минут.

Доза 20 мг.

Половина приготовленного раствора эзомепразола (2,5 мл, 8 мг/мл) вводится внутривенно в течение не менее 3 минут. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Инъекции.

Доза 40 мг. Приготовленный раствор эзомепразола вводится в виде внутривенной инфузии в течение 10–30 минут.

Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Побочные действия: Ниже приведены нежелательные реакции, сгруппированные по системно-органному классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко - лейкопения, тромбоцитопения; очень редко - агранулоцитоз, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/

■ PANTONE 179 C
■ PANTONE 432 C

Insert size 280 x 250 mm Back

анафилактический шок).

Нарушения метаболизма и питания: нечасто - периферические отеки; редко – гипонатриемия, очень редко - гипомагниемия; гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокальциемия вследствие гипомагниемии.

Психические нарушения: нечасто – бессонница; редко - депрессия, возбуждение, замешательство; очень редко - галлюцинации, агрессивное поведение.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, парестезии, сонливость; редко - нарушение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения: редко - нечеткость зрения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения: часто - боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; нечасто - сухость во рту; редко - стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта; очень редко - микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов; редко - гепатит (с желтухой или без); очень редко - печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - реакции в месте введения препарата*; нечасто - дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко - алопеция, фотосенсибилизация; очень редко - мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пупулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром); неизвестно - подострая кожная красная волчанка.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко - артралгия, миалгия; очень редко - мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко - интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко - недомогание, потливость.

Примечания:

* Реакции в месте введения препарата, в основном, отмечались в клиническом исследовании при назначении эзопрепазола в высокой дозе в течение 3 суток (72 часа). При доклиническом изучении эзопрепазола для внутривенного введения раздражающего

действия выявлено не было, однако была отмечена слабая воспалительная реакция при подкожном введении препарата, зависящая от концентрации эзопрепазола.

Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при внутривенном введении эзопрепазола пациентам в критическом состоянии, особенно при введении высоких доз, причинно-следственной связи с приемом препарата не установлено.

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

Передозировка:

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки. При пероральном приеме 280 мг эзопрепазола были описаны слабость и симптомы со стороны

желудочно-кишечного тракта. Разовый прием 80 мг эзопрепазола внутрь и внутривенное введение 308 мг в течение 24 часов не вызвали каких-либо отрицательных последствий.

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

Взаимодействия с другими лекарственными средствами:

Было показано, что эзопрепазол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии эзопрепазолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19.

При совместном применении эзопрепазола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии эзопрепазолом, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение эзопрепазола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг / ритонавиром 100 мг суточными добровольцами приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация – время», максимальная (C_{max}) и минимальная (C_{min}) концентрации уменьшались приблизительно на 75%).

Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия эзопрепазола на биодоступность атазанавира. Совместное назначение здоровым добровольцам

эзопрепазола (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 эзопрепазола. Сопутствующее применение эзопрепазола (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 M8 на 75 - 92 %. Ввиду схожего фармакодинамического действия и подобных фармакокинетических свойств эзопрепазола и эзопрепазола, совместное назначение эзопрепазола и атазанавира не рекомендовано, а совместное назначение эзопрепазола и нелфинавира противопоказано.

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

Метотрексат. У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонной помпы. При назначении высоких доз метотрексата следует рассмотреть возможность временной отмены эзопрепазола.

Такролимус. При одновременном применении эзопрепазола и такролимуса было отмечено повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови.

Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении эзопрепазолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к снижению или повышению абсорбции других препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзопрепазолом может привести к снижению всасывания кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, а также повышению всасывания таких препаратов, как дигоксин. Совместный прием эзопрепазола в дозе 20 мг один раз в сутки и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10 % (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30 % у 20 % пациентов). Токсичность дигоксина отмечалась редко.

Однако следует проявлять осторожность при назначении эзопрепазола в высоких дозах пожилым пациентам. При применении следует усилить терапевтический лекарственный мониторинг дигоксина.

Эзопрепазол ингибирует CYP2C19 - основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Совместное применение эзопрепазола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и потребовать снижения дозы. При пероральном совместном приеме 30 мг эзопрепазола и диазепاما на 45% снижается клиренс диазепاما, который является субстратом изофермента CYP2C19.

При совместном приеме эзопрепазола перорально в дозе 40 мг и фенитоина у больных эпилепсией на 13% повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме. В связи с этим рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзопрепазолом и при его отмене.

Применение эзопрепазола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению площади под кривой «концентрация– время» и C_{max} вориконазола (субстрат изофермента CYP2C19) на 15% и 41%, соответственно.

Применение эзопрепазола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению C_{max} и площади под кривой «концентрация–время» цилостазола на 18% и 26%, соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69%, соответственно.

У здоровых добровольцев совместный пероральный прием эзопрепазола в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышал величину площади под кривой «концентрация – время» (AUC) и на 31% увеличивал период полувыведения (T_{1/2}) для цизаприда; максимальные концентрации цизаприда в плазме при этом значительно не изменились. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзопрепазола не увеличивалось.

По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут.) и эзопрепазолом (40 мг/сут. внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40% и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14%.

Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В проспективном исследовании у пациентов, получавших плацебо или эзопрепазол в дозе 20 мг/сут. одновременно с терапией клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК), и при анализе клинических исходов масштабных

рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, включая эзопрепазол. Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска тромбозомболических сердечно-сосудистых осложнений на фоне совместного применения клопидогрела и ингибиторов протонной помпы. При применении клопидогрела совместно с фиксированной комбинацией 20 мг эзопрепазола и 81 мг АСК экспозиция активного метаболита клопидогрела снизилась почти на 40% по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным приемом АСК в низкой дозе. **Амоксициллин и хинолин.** Показано, что эзопрепазол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинолина.

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

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзопрепазола.

В метаболизме эзопрепазола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное пероральное применение эзопрепазола и ингибитора изофермента CYP3A4, кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзопрепазола. Совместное применение эзопрепазола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить более чем к 2-х кратному увеличению значения AUC для эзопрепазола. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы эзопрепазола. Коррекция дозы эзопрепазола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как, рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзопрепазолом могут приводить к снижению концентрации эзопрепазола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзопрепазола. Исследования по изучению взаимодействий проводились с участием только взрослых пациентов.

Особые указания:

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение препаратом Эзолект может привести к ослаблению симптоматики и отсрочить постановку диагноза.

Желудочно-кишечные инфекции. Лечение ингибиторами протонного насоса может привести к незначительному увеличению риска развития инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта, вызванных бактериями рода *Salmonella* и *Campylobacter*.

Всасывания витамина B12. Эзопрепазол, как и все лекарственные средства, которые блокируют действие соляной кислоты, может уменьшать всасывание витамина B12 (цианкобаламина) вследствие развития гипо- или ахлоргидрии. Это следует учитывать при проведении долгосрочного лечения пациентов с пониженными запасами витамина B12 в организме или пациентов с факторами риска пониженного всасывания витамина B12.

Гипомагниемия. Тяжелая форма гипомагниемии наблюдалась у пациентов, проходивших лечение ингибиторами протонного насоса, в том числе эзопрепазолом, в течение как минимум 3 месяцев и в большинстве случаев при лечении в течение 1 года. Отмечались такие проявления гипомагниемии, как хроническая усталость, тетания, судороги, делирий, головокружение и желудочковые аритмии, однако, они могут начаться постепенно и остаться незамеченными. У большинства пациентов гипомагниемия исчезала после дополнительного приема препаратов магния и прекращения приема ингибиторов протонного насоса. Для пациентов, которым может потребоваться длительное лечение эзопрепазолом и/или принимающим ингибиторы протонного насоса совместно с дигоксином или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемию (например, диуретиками), следует рассмотреть возможность измерения содержания магния перед началом терапии ингибиторами протонного насоса.

Риск возникновения переломов. Применение ингибиторов протонного насоса, особенно при их использовании в больших дозах и в течение продолжительного периода (>1 года), может привести к умеренному повышению риска возникновения перелома бедра, запястья и тел позвонков, особенно у пожилых людей или при наличии других известных факторов риска. Приведенные исследования позволяют предположить, что прием данных препаратов может повысить общий риск переломов на 10-40%. В

определенной степени повышение риска может быть следствием воздействия других факторов. Пациенты, подверженные риску развития остеопороза, должны проходить лечение в соответствии с применимыми клиническими рекомендациями и принимать в необходимом количестве препараты витамина D и кальция.

Подострая кожная красная волчанка (SCLE). Применение ИПП иногда может вызывать появление поражений кожи подострой системной красной волчанки (SCLE). При возникновении кожных проявлений, особенно на участках, подлежащих воздействию солнечного излучения и сопровождающихся артралгией, следует немедленно обратиться к врачу и рассмотреть возможность отмены эзопрепазола. Наличие случаев подострой красной волчанки в анамнезе, которая развивалась после применения ИПП, может повышать риск появления данного заболевания при применении и других ИПП.

Комбинация с другими лекарственными средствами. Совместное применение эзопрепазола с атазанавиром не рекомендуется. Если комбинации атазанавира с ингибитором протонной помпы избежать невозможно, рекомендуется тщательно следить за пациентами в условиях стационара, а также повысить дозу атазанавира до 400 мг и 100 мг ритонавира; дозу эзопрепазола 20 мг превышать не следует.

Эзопрепазол является ингибитором CYP2C19. В начале или в конце лечения эзопрепазолом следует рассматривать потенциально возможное взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются CYP2C19. Взаимодействие наблюдается между клопидогрелом и эзопрепазолом. Клиническая значимость этого взаимодействия остается неопределенной. В качестве меры пресечения одновременного применения эзопрепазола и клопидогрела необходимо избегать.

Серьезные кожные побочные реакции (SCARs). О серьезных кожных побочных реакциях (SCARs), таких как мультиформная эритема (EM), синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN) и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), которые могут быть опасны для жизни, сообщалось очень редко при лечении эзопрепазолом. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелой кожной реакции EM/SJS/TEN/DRESS и должны немедленно обратиться за медицинской помощью к врачу при обнаружении любых показательных признаках или симптомах.

При появлении признаков и симптомов тяжелых кожных реакций следует немедленно прекратить прием эзопрепазола и при необходимости оказать дополнительную медицинскую помощь/обеспечить тщательное наблюдение. Не следует повторно назначать препарат у пациентов с EM/SJS/TEN/DRESS.

Влияние на лабораторные исследования. Увеличение уровня хромогранина А (CgA) может повлиять на исследования нейроэндокринных опухолей. Чтобы избежать этого влияния, лечение эзопрепазолом необходимо временно прекратить не менее чем за 5 дней до измерения CgA.

Если уровни CgA и гастрин не вернулись к показателям нормы после первоначального измерения, следует повторить измерение через 14 дней после прекращения лечения ИПП.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами:

В связи с тем, что во время терапии препаратом Эзолект могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, Если наблюдаются такие расстройства, не следует управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

Форма выпуска: Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения в стеклянном флаконе объемом 5 мл. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения: Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска: По рецепту врача.



Произведено для:
BELINDA Laboratories LLP
Лондон, Великобритания
Производитель:
Нитин Лайфсайнз Лтд.,
(Блок-III), Индия