

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭЗОМЕПРАЗОЛ КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-007966

Торговое наименование препарата: Эзомепразол Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: эзомепразол

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые

Состав:

1 капсула кишечнорастворимая 10 мг содержит:

Эзомепразол пеллеты 15% - 66,67 мг, в т.ч.:

действующее вещество: эзомепразол магния тригидрат 11,20 мг, в пересчете на эзомепразол 10,00 мг;

вспомогательные вещества: сахарные сферы 14,014 мг, гипромеллоза 5 cps 11,894 мг, гипромеллозы фталат 0,654 мг, динатрия гидрофосфат 1,933 мг, кросповидон (полипласдон XL-10) 0,060 мг, магния оксид легкий 1,620 мг, маннитол 0,753 мг, метакриловой кислоты-этилакрилата сополимер [1:1] дисперсия 30% 17,468 мг, моно- и диглицериды [Имвитор 900К] 1,093 мг, натрия гидроксид 0,133 мг, натрия карбонат 0,753 мг, натрия лаурилсульфат 0,013 мг, полисорбат 80 1,007 мг, тальк 1,480 мг, титана диоксид 0,773 мг, триэтилцитрат 1,820 мг, магния стеарат 0,250 мг; тальк 0,250 мг;

Капсула твердая желатиновая №3 48,00 мг, в т.ч.:

корпус: желатин 28,2240 мг, титана диоксид 0,5760 мг;

крышечка: желатин 18,8049 мг, титана диоксид 0,3840 мг, краситель патентный синий V 0,0055 мг, краситель хинолиновый желтый 0,0048 мг, краситель бриллиантовый черный PN 0,0008 мг.

1 капсула кишечнорастворимая 20 мг содержит:

Эзомепразол пеллеты 15% - 133,33 мг, в т.ч.:

действующее вещество: эзомепразол магния тригидрат 22,40 мг, в пересчете на эзомепразол 20,00 мг;

вспомогательные вещества: сахарные сферы 28,026 мг, гипромеллоза 5 cps 23,786 мг, гипромеллозы фталат 1,307 мг, динатрия гидрофосфат 3,867 мг, кроповидон (полипласдон XL-10) 0,120 мг, магния оксид легкий 3,240 мг, маннитол 1,507 мг, метакриловой кислоты-этилакрилата сополимер [1:1] дисперсия 30% 34,932 мг, моно- и диглицериды [Имвитор 900К] 2,187 мг, натрия гидроксид 0,267 мг, натрия карбонат 1,507 мг, натрия лаурилсульфат 0,027 мг, полисорбат 80 2,013 мг; тальк 2,960 мг, титана диоксид 1,547 мг, триэтилцитрат 3,640 мг, магния стеарат 0,500 мг; тальк 0,500 мг;

Капсула твердая желатиновая №3 48,00 мг, в т.ч.:

корпус: желатин 28,2074 мг, титана диоксид 0,5760 мг, краситель патентный синий V 0,0082 мг, краситель хинолиновый желтый 0,0072 мг, краситель бриллиантовый черный PN 0,0013 мг;

крышечка: желатин 18,8049 мг, титана диоксид 0,3840 мг, краситель патентный синий V 0,0055 мг, краситель хинолиновый желтый 0,0048 мг, краситель бриллиантовый черный PN 0,0008 мг.

1 капсула кишечнорастворимая 40 мг содержит:

Эзомепразол пеллеты 15% - 266,67 мг, в т.ч.:

действующее вещество: эзомепразол магния тригидрат 44,80 мг, в пересчете на эзомепразол 40,00 мг;

вспомогательные вещества: сахарные сферы 56,054 мг, гипромеллоза 5 cps 47,547 мг, гипромеллозы фталат 2,613 мг, динатрия гидрофосфат 7,733 мг, кроповидон (полипласдон XL-10) 0,240 мг, магния оксид легкий 6,480 мг; маннитол 3,013 мг, метакриловой кислоты-этилакрилата сополимер [1:1] дисперсия 30% 69,868 мг, моно- и диглицериды [Имвитор 900К] 4,373 мг, натрия гидроксид 0,533 мг, натрия карбонат 3,013 мг, натрия лаурилсульфат 0,053 мг, полисорбат 80 4,027 мг, тальк 5,920 мг, титана диоксид 3,093 мг, триэтилцитрат 7,280 мг; магния стеарат 1,000 мг; тальк 1,000 мг;

Капсула твердая желатиновая №1 76,00 мг, в т.ч.:

корпус: желатин 44,6616 мг, титана диоксид 0,9120 мг, краситель патентный синий V 0,0130 мг, краситель хинолиновый желтый 0,0114 мг, краситель бриллиантовый черный PN 0,0020 мг;

крышечка: желатин 29,7744 мг, титана диоксид 0,6080 мг, краситель патентный синий V 0,0087 мг, краситель хинолиновый желтый 0,0076 мг, краситель бриллиантовый черный PN 0,0013 мг.

Описание: Капсулы твердые желатиновые: № 3 – корпус белого цвета, крышечка зеленого цвета (дозировка 10 мг); № 3 – корпус и крышечка зеленого цвета (дозировка 20 мг); № 1 – корпус и крышечка зеленого цвета (дозировка 40 мг). Содержимое капсул – белые или почти белые сферические пеллеты..

Фармакологическая группа: понижающее секрецию желудочных желез средство - протонного насоса ингибитор.

Код АТХ: A02BC05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путём специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках желудка. S- и R- изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

Механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием, которое переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка и ингибирует протонную помпу-фермент H⁺/K⁺-АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

Влияние на секрецию соляной кислоты в желудке

Действие эзомепразола развивается в течение 1 часа после перорального приема 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней в дозе 20 мг один раз в сутки средняя максимальная концентрация соляной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90 % (при измерении концентрации кислоты через 6-7 часов после приема препарата на 5-й день терапии).

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного перорального приема эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось в течение, в среднем, 13 и 17 часов из 24 часов. На фоне приема эзомепразола в дозе 20 мг в сутки, значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось не менее 8, 12 и 16 часов у 76%, 54% и 24% пациентов, соответственно. Для 40 мг эзомепразола это соотношение составляет 97%, 92% и 56%, соответственно.

Выявлена корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC (площадь под кривой «концентрация-время»)).

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты

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

Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение одной недели приводит к успешной эрадикации *Helicobacter pylori* приблизительно у 90% пациентов.

Пациентам с несложненной язвенной болезнью после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка, для заживления язвы и устранения симптомов.

Эффективность эзомепразола при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции соляной кислоты

Во время лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния терапию ингибиторами протонной помпы необходимо приостановить за 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

У детей и взрослых пациентов, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с повышением концентрации гастрина в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

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

В ходе двух проведенных сравнительных исследований с ранитидином эзомепразол показал лучшую эффективность в отношении заживления язв желудка у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

В ходе двух исследований эзомепразол показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, получивших НПВП (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального применения используют кишечнорастворимые капсулы, содержащие пеллеты препарата, оболочка которых так же устойчива к действию желудочного сока. В условиях *in vivo* лишь незначительная часть эзомепразола переходит в R-изомер. Препарат быстро абсорбируется: максимальная концентрация в плазме достигается через 1-2 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность эзомепразола после однократного приема дозы 40 мг составляет 64 % и возрастает до 89 %

на фоне ежедневного приема один раз в сутки. Для дозы 20 мг эзомепразола эти показатели составляют 50 % и 68 %, соответственно. Объем распределения при равновесной концентрации у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы крови - 97 %. Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола в желудке, однако это не оказывает существенного влияния на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол подвергается метаболизму с участием системы цитохрома P450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксилированные и деметилированные метаболиты эзомепразола.

Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме.

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19.

Общий клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного приема препарата и 9 л/ч - после многократного приема. Период полувыведения составляет 1,3 часа при систематическом приеме один раз в сутки. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастает при повторном приеме эзомепразола. Дозозависимое увеличение AUC при повторном приеме эзомепразола носит нелинейный характер, что является следствием снижения метаболизма при «первом прохождении» через печень, а также снижением системного клиренса, вероятно, вызванного ингибированием изофермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфопроизводным. При ежедневном приеме один раз в сутки эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между приемами и не кумулирует. Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочной кислоты. При пероральном применении до 80% дозы выводится в виде метаболитов с мочой, остальное количество выводится с фекалиями. 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 в результате действия CYP3A4. При систематическом приеме 40 мг эзомепразола однократно в сутки среднее значение AUC на 100% превышает значение этого параметра у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19. Средние значения максимальных концентраций в плазме у пациентов со сниженной активностью изофермента повышены приблизительно на 60%. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола. У пациентов пожилого возраста (71–80 лет) метаболизм эзомепразола не претерпевает значительных изменений.

После однократного приема 40 мг эзомепразола среднее значение AUC у женщин на 30% превышает таковое у мужчин. При ежедневном приеме препарата один раз в сутки различий в фармакокинетики у мужчин и женщин не отмечается. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью скорость метаболизма снижена, что приводит к увеличению значения AUC для эзомепразола в 2 раза.

Изучение фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Поскольку через почки осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется.

У детей в возрасте 12-18 лет после повторного приема 20 мг и 40 мг эзомепразола значение AUC и время достижения максимальной концентрации (T_{max}) в плазме крови было сходно со значениями AUC и T_{max} у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

• Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкса
- эзофагита с целью профилактики рецидивов;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

• Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В составе комбинированной терапии:

- Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*,
- профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*.

Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива)

• Пациенты, длительно принимающие НПВП:

- заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска.

Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе идиопатическая гиперсекреция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим веществам, входящим в состав препарата.
- Наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность.
- Детский возраст до 12 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов) и детский возраст старше 12 лет по другим показаниям кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
- Эзомепразол не должен применяться совместно с атазанавиром и неффинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Тяжелая почечная недостаточность (опыт применения ограничен).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

В настоящее время нет достаточного количества данных о применении эзомепразола во время беременности. Результаты эпидемиологических исследований омепразола, представляющего собой рацемическую смесь, показали отсутствие фототоксического действия или нарушения развития плода.

При введении эзомепразола животным не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода. Введение рацемической смеси препарата также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на животных в период беременности, родов, а также в период постнатального развития.

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

Не известно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать препарат Эзомепразол Канон во время кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутри, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Для пациентов с затруднённым глотанием содержимое капсул высыпать в половину стакана негазированной воды, размешать и выпить сразу или в течение 30 мин. Затем снова наполнить стакан водой наполовину, ополоснуть стенки стакана и выпить.

Не следует смешивать препарат с другими жидкостями, т.к. это может привести к растворению защитной оболочки пеллет. Пеллеты не следует разжевывать или раздавливать.

Пациентам, которые не могут самостоятельно глотать, содержимое капсул следует растворить в негазированной воде и ввести эзомепразол через назогастральный зонд. Необходимо проверить соответствие шприца для введения препарата и зонда. Указания по подготовке и введению препарата через назогастральный зонд приведены в подразделе «Введение препарата через назогастральный зонд».

Взрослые и дети старше 12 лет

• **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):**

- *Лечение эрозивного рефлюкс эзофагита:* по 40 мг 1 раз в сутки в течение 4-х недель.

Рекомендуется дополнительный 4-х недельный курс лечения в случаях, когда после первого курса заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы.

- *Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива:* 20 мг 1 раз в сутки.
- *Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:* 20 мг 1 раз в сутки - пациентам без эзофагита. Если после 4-х недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата «при необходимости», т.е. принимать Эзомепразол Канон по 20 мг один раз в сутки при возобновлении симптомов. Для пациентов, принимающих НПВП, и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме «по необходимости».

Взрослые пациенты

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В составе комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori*

Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной *Helicobacter pylori*: Эзомепразол Канон 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются 2 раза в сутки в течение 1 недели.

профилактика рецидивов пептических язв, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Эзомепразол Канон 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются 2 раза в сутки в течение 1 недели.

Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива) Эзомепразол Канон 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель после окончания внутривенной терапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка.

Пациенты, длительно принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):

- Заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП: Эзомепразол Канон 20 мг или 40 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составляет 4-8 недель.

- Профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП: Эзомепразол Канон 20 мг или 40 мг 1 в сутки.

Состояния, связанные с патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе, синдром Zollinger-Эллисона и идиопатическая гиперсекреция:

Рекомендуемая начальная доза - Эзомепразол Канон 40 мг два раза в сутки. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Имеется опыт применения препарата в дозах до 120 мг 2 раза в сутки.

Почечная недостаточность: коррекция дозы препарата не требуется. Однако, опыт применения эзомепразола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен; в связи с этим, при назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность (см. раздел «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность: при легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг.

Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы препарата не требуется.

Введение препарата через назогастральный зонд

При назначении препарата через назогастральный зонд:

- Откройте капсулу и высыпьте содержимое капсулы в специальный шприц. Добавьте в шприц 25 мл питьевой воды и примерно 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл питьевой воды для того, чтобы предотвратить засорение зонда пеллетами, содержащимися в капсуле.
- После добавления воды сразу же встряхните шприц до получения суспензии.
- Убедитесь, что наконечник не засорился (немного надавив на поршень, держ шприц в положении наконечником вверх).
- Введите наконечник шприца в зонд, продолжая удерживать его направленным вверх.
- Встряхните шприц и переверните его наконечником вниз. Немедленно введите 5-10 мл растворенного препарата в зонд. После введения раствора верните шприц в прежнее положение и встряхните (шприц должен удерживаться наконечником вверх, чтобы избежать засорения наконечника).
- Вновь опустите шприц наконечником вниз и введите еще 5-10 мл раствора в зонд. Повторите процедуру, пока шприц не будет пуст.
- В случае остатка части препарата в виде осадка в шприце: наполните шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторите процедуры, описанные в пунктах 5 и 6. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже приведены нежелательные реакции, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении препарата.

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000,<1/1000); очень редко (<1/10000).

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница;

Редко: алопеция, фотосенсибилизация;

Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Редко: артралгия, миалгия;

Очень редко: мышечная слабость.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль;

Нечасто: головокружение, парестезии, сонливость;

Редко: нарушение вкуса.

Нарушения психики

Нечасто: бессонница;

Редко: депрессия, возбуждение, замешательство;

Очень редко: галлюцинации, агрессивное поведение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

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).

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.

Со стороны половых органов и молочной железы

Очень редко: гинекомастия.

Со стороны крови и лимфатической системы

Редко: лейкопения, тромбоцитопения;

Очень редко: агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: бронхоспазм.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: интерстициальный нефрит.

Со стороны органа зрения

Редко: нечеткость зрения.

Со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: периферические отеки;

Редко: гипонатриемия;

Очень редко: гипомagneмия; гипокальциемия вследствие тяжелой гипомagneмии, гипокалиемия вследствие гипомagneмии.

Общие расстройства

Редко: недомогание, потливость.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки. Пероральный прием эзомепразола в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Разовый прием 80 мг эзомепразола не вызвал каких-либо отрицательных последствий. Антидот эзомепразола неизвестен. Эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов.

Снижения секреции соляной кислоты в желудке на фоне лечения эзомепразолом и другими ингибиторами протонной помпы может привести к снижению или повышению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может приводить к снижению абсорбции кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, и повышению абсорбции таких препаратов, как дигоксин. Совместный прием омепразола в дозе 20 мг один раз в сутки и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10% (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30% у двух из десяти пациентов).

Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения рН на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омепразолом, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг / ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к существенно уменьшению биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация - время», максимальная (C_{max}) и минимальная (C_{min}) концентрации уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при применении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется.

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Соответственно, совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимают участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме, что, в свою очередь, может потребовать снижения дозы. Об этом взаимодействии особенно важно помнить при приеме эзомепразола в режиме «по необходимости». При совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепам, который является субстратом изофермента CYP2C19, отмечается снижение клиренса диазепама на 45%.

Применение эзомепразола в дозе 40 мг приводило к повышению остаточной концентрации фенитоина у пациентов с эпилепсией на 13%. В связи с этим рекомендуется контролировать концентрация фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене. Применение омепразола в дозе 40 мг один раз в сутки приводило к увеличению площади под кривой «концентрация - время» и C_{max} вориконазола (субстрат изофермента CYP2C19) на 15% и 41%, соответственно. Совместный прием варфарина с 40 мг эзомепразола не приводит к изменению временн коагуляции у пациентов, длительно принимающих варфарин. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО (международное нормализованное отношение) при совместном применении

варфарина и эзомепразола. Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других про-изводных кумарина.

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

Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В проспективном исследовании у пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг/сут. одновременно с терапией клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК), и при анализе клинических исходов масштабных рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протонной помпы, включая эзомепразол. Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска тромбозэмболических сердечно-сосудистых осложнений на фоне совместного применения клопидогрела и ингибиторов протонной помпы.

При применении клопидогрела совместно с фиксированной комбинацией 20 мг эзомепразола и 81 мг АСК экспозиция активного метаболита клопидогрела снизилась почти на 40% по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным приемом АСК в низкой дозе.

Применение омепразола в дозе 40 мг приводило к увеличению C_{max} и AUC (площадь под кривой «концентрация - время») цилостазола на 18% и 26%, соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69%, соответственно. Совместный прием цизаприда с 40 мг эзомепразола приводит к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда у здоровых добровольцев: AUC - на 32% и периода полувыведения на 31%, однако максимальная концентрация цизаприда в плазме при этом значительно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомепразола не увеличивалось (см. раздел «Особые указания»).

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

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

Эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.

Исследования по оценке краткосрочного совместного применения эзомепразола и напроксена или рофекоксиба не выявили клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола.

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

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как, рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола

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 эзомепразолом может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза.

В редких случаях у пациентов, длительно принимающих омепразол, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела желудка выявлялся атрофический гастрит.

Пациенты, принимающие препарат в течение длительного периода (особенно более года), должны находиться под регулярным медицинским наблюдением.

Пациенты, принимающие эзомепразол «по необходимости», должны быть проинструктированы о необходимости связаться со своим врачом при изменении характера симптомов. Принимая во внимание колебания концентрации эзомепразола в плазме при назначении терапии «по необходимости», следует учитывать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами (см. раздел “Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия”). При назначении эзомепразола для эрадикации *Helicobacter pylori* должна учитываться возможность лекарственных взаимодействий для всех компонентов тройной терапии. Кларитромидин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому при назначении эрадикационной терапии пациентам, получающим другие препараты, метаболизирующиеся с участием CYP3A4 (например, цизаприда), необходимо учитывать возможные противопоказания и взаимодействие кларитромицина с этими лекарственными средствами.

Препарат Эзомепразол Канон содержит сахарозу, поэтому его применение противопоказано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахаро-изомальтозной недостаточностью.

По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут.) и эзомепразолом (40 мг/сут. внутрь), которое приводит к снижению экспозиции к активному метаболиту клопидогрела в среднем на 40% и снижению максимального ингибирования АДФ- индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14%. Поэтому следует избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогрела (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). Отдельные наблюдательные исследования указывают на то, что терапия ингибиторами протонной помпы может незначительно повышать риск связанных с остеопорозом переломов, однако в других подобных исследованиях повышение риска не отмечено.

В рандомизированных, двойных слепых, контролируемых клинических исследованиях омепразола и эзомепразола, включая два открытых исследования длительной терапии (более 12 лет), не была подтверждена связь переломов на фоне остеопороза с применением ингибиторов протонной помпы. Хотя причинно-следственная связь применения омепразола/эзомепразола с переломами на фоне остеопороза не установлена, пациенты с риском развития остеопороза или переломов на его фоне должны находиться под соответствующим клиническим наблюдением.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы кишечнорастворимые 10 мг, 20 мг и 40 мг.

По 7 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПХТ-ФЭ или пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ, или фольги алюминиевой жесткой многослойной ОПА/фольга/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 капсул или по 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 капсул вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
141100, Московская обл., Щелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.
Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте

www.canonpharma.ru в разделе

«Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Производство готовой лекарственной формы

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Первичная упаковка

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Вторичная/потребительская упаковка

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

Выпускающий контроль качества

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru