

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Нексиум, 10 мг, пеллеты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эзомепразол.

Каждый пакет содержит 10 мг эзомепразола (в виде магниевого соли тригидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: глюкоза (декстроза), сахароза (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Пеллеты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Бледно-желтые гранулы различного размера (основная масса – тонкоизмельченные гранулы и более крупные – пеллеты). Могут встречаться коричневатые гранулы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

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

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

В составе комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori*:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной 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 нестероидные противовоспалительные препараты (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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

ГЭРБ

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

Рекомендуется дополнительный 4-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: по 20 мг один раз в сутки.

Симптоматическое лечение ГЭРБ: 20 мг один раз в сутки – пациентам без эзофагита. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата «по потребности», т.е. принимать препарат Нексиум 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 потребности».

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

В составе комбинированной терапии для эрадикации Helicobacter pylori:

Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori: препарат Нексиум 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два раза в сутки в течение 1 недели.

Профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с Helicobacter pylori: препарат Нексиум 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются два 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): препарат Нексиум 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель после окончания внутривенной терапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка.

Пациенты, длительно принимающие НПВП

Заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП: препарат Нексиум 20 мг или 40 мг один раз в сутки. Длительность лечения составляет 4–8 недель.

Профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска: препарат Нексиум 20 мг или 40 мг один раз в сутки.

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

Рекомендуемая начальная доза – препарат Нексиум 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата не требуется. Однако опыт применения препарата Нексиум у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ограничен; в связи с этим при назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

При легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не следует превышать максимальную суточную дозу – 10 мг для пациентов в возрасте 1–11 лет и 20 мг для пациентов старше 12 лет.

Дети

Безопасность и эффективность эзомепразола у детей в возрасте до 1 года или с массой тела менее 10 кг не были установлены, данные отсутствуют.

Дети 1–11 лет с массой тела ≥ 10 кг

ГЭРБ

Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита: для пациентов с массой тела 10 кг и более, но менее 20 кг – по 10 мг один раз в сутки в течение 8 недель. Для пациентов с массой тела 20 кг и более – по 10 мг или 20 мг один раз в сутки в течение 8 недель.

Симптоматическое лечение ГЭРБ: по 10 мг один раз в сутки до 8 недель.

Применение эзомепразола в дозах более 1 мг/кг/сутки не изучалось.

Дети с 4 лет

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

В составе комбинированной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori*

Лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

При подборе комбинированной терапии следует учитывать официальные национальные, региональные и локальные рекомендации относительно резистентности бактерий, длительности терапии (чаще всего 7 дней, иногда до 14 дней) и надлежащего применения антибактериальных препаратов.

Лечение необходимо проводить под наблюдением врача.

Рекомендации по дозированию:

Масса тела	Режим дозирования
< 30 кг	Препарат Нексиум 10 мг два раза в сутки в течение 1 недели в комбинации с амоксициллином и кларитромицином. Кларитромицин и амоксициллин назначаются в режиме дозирования согласно инструкциям по применению кларитромицина и амоксициллина.
30–40 кг	Препарат Нексиум 20 мг два раза в сутки в течение 1 недели в комбинации с амоксициллином и кларитромицином. Кларитромицин и амоксициллин назначаются в режиме дозирования согласно инструкциям по применению кларитромицина и амоксициллина.
> 40 кг	Препарат Нексиум 20 мг два раза в сутки в течение 1 недели в комбинации с амоксициллином и кларитромицином. Кларитромицин и амоксициллин назначаются в режиме дозирования согласно инструкциям по применению кларитромицина и амоксициллина.

Дети с 12 лет

ГЭРБ

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Нексиум в лекарственной форме пеллет, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и гранул для приготовления суспензии для приема внутрь предназначен, главным образом, для пациентов детского возраста и лиц с затруднением глотания.

Пеллеты и гранулы нельзя разжевывать или дробить.

Приготовленная суспензия представляет собой вязкую жидкость желтого цвета, содержащую пеллеты.

Суспензию можно вводить через назогастральный зонд. Способ приготовления препарата для приема внутрь и информацию по подготовке и введению препарата через назогастральный зонд см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность.

Детский возраст до 1 года или масса тела менее 10 кг (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов).

Детский возраст 1–4 года по другим показаниям, кроме лечения эрозивного эзофагита и симптоматического лечения ГЭРБ.

Детский возраст 4–11 лет по другим показаниям, кроме лечения эрозивного эзофагита, симптоматического лечения ГЭРБ и лечения язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в составе комбинированной терапии.

Детский возраст старше 12 лет по другим показаниям, кроме ГЭРБ и лечения язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в составе комбинированной терапии.

Эзомепразол не должен приниматься совместно с атазанавиром или нелфинавиром (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность (опыт применения ограничен).

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 Нексиум может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза.

В редких случаях у пациентов, длительное время принимавших 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 наблюдением врача.

Пациенты, принимающие препарат Нексиум «по потребности», 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 потребности», следует учитывать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5). При назначении препарата Нексиум для эрадикации *Helicobacter pylori* должна учитываться возможность лекарственных взаимодействий для всех компонентов тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому при назначении эрадикационной терапии пациентам, получающим другие препараты, метаболизирующиеся с участием изофермента CYP3A4 (например, цизаприд), необходимо учитывать возможные противопоказания и взаимодействия кларитромицина с этими лекарственными средствами.

По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг в сутки) и эзомепразолом (40 мг в сутки 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 %. Поэтому следует избегать одновременного применения эзомепразола и клопидогрела (см. раздел 4.5.).

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.

Вспомогательные вещества

Препарат Нексиум содержит сахарозу и глюкозу (декстрозу), поэтому он противопоказан пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазной недостаточностью.

Дети

Длительный прием препарата не показан детям и подросткам в возрасте до 12 лет.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Снижение 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 привести к снижению всасывания кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, а также повышению всасывания 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 20 % пациентов).

Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этих взаимодействий не всегда известны. Увеличение значения pH 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 здоровыми добровольцами приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (площадь под кривой «концентрация – время» – AUC, максимальная ($C_{\max}$) и минимальная ($C_{\min}$) концентрации уменьшались приблизительно на 75 %). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействие 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 принимает 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 применении препарата Нексиум в режиме «по потребности». При совместном приеме 30 мг эзомепразола и диазепама, 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 концентрации 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 времени коагуляции у пациентов, длительно принимающих варфарин. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения международного нормализованного отношения (МНО) при совместном применении варфарина и эзомепразола. Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других производных кумарина.

По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое

взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг в сутки) и эзомепразолом (40 мг в сутки 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 в сутки 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 тромбоэмболических 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.

Эзомепразол, подобно омепразолу, ингибирует изофермент CYP2C19. Совместный прием цилостазола и 40 мг омепразола приводит к увеличению фармакокинетических параметров цилостазола у здоровых добровольцев: C_{max} и AUC на 18 % и 26 % соответственно. Аналогичные параметры одного из активных метаболитов цилостазола повышаются на 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 препарата Нексиум не увеличивалось (см. раздел 4.4.).

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.

Препарат Нексиум 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 кларитромицином (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-кратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы эзомепразола.

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.

Дополнительные сведения об особых группах

Коррекция дозы эзомепразола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении.

Дети

Длительный прием препарата не показан детям и подросткам в возрасте до 12 лет.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В настоящее время нет достаточного количества данных о применении препарата Нексиум во время беременности. Результаты эпидемиологических исследований омепразола, представляющего собой рацемическую смесь, показали отсутствие фетотоксического 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.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли эзомерпазол с грудным молоком, поэтому не следует назначать Нексиум во время кормления грудью.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

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

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения 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).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Редко: артралгия, миалгия;

Очень редко: мышечная слабость.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль;

Нечасто: головокружение, парестезии, сонливость;

Редко: нарушение вкуса.

Психические нарушения

Нечасто: бессонница;

Редко: депрессия, возбуждение, замешательство;

Очень редко: галлюцинации, агрессивное поведение.

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.

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 репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко: гинекомастия.

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/анафилактический шок).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: бронхоспазм.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: интерстициальный нефрит;

Частота неизвестна: эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нечеткость зрения.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: периферические отеки;

Редко: гипонатриемия;

Очень редко: гипомагниемия; гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: недомогание, потливость.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Специалистам здравоохранения рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на фоне применения лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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 препарата

Нексиум не вызвал каких-либо отрицательных последствий.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения кислотозависимых заболеваний; противоязвенные средства и средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ); ингибиторы протонного насоса.

Код АТХ: A02BC05

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.

Фармакодинамические эффекты

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

Клиническая эффективность

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 снижалась на 90 % (при измерении концентрации кислоты через 6–7 часов после приема препарата на 5-й день терапии).

У пациентов с 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 составило 97 %, 92 % и 56 % соответственно.

Выявлена корреляция между концентрацией препарата в плазме и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC).

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты

При приеме препарата Нексиум в дозе 40 мг заживление рефлюкс-эзофагита наступало приблизительно у 78 % пациентов через 4 недели терапии и у 93 % – через 8 недель терапии. Лечение препаратом Нексиум 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 неосложненной язвенной болезнью после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии препаратами, понижающими секрецию желез желудка, для заживления язвы и устранения симптомов.

Была показана эффективность препарата Нексиум при кровотечении из пептической язвы, подтвержденном эндоскопическим исследованием.

Применение при ГЭРБ у детей (в возрасте 1–11 лет)

Заживление эрозивного эзофагита, подтвержденное данными эндоскопического исследования, наблюдали у 93,3 % пациентов в возрасте 1–11 лет через 8 недель терапии препаратом Нексиум. Пациенты с массой тела менее 20 кг принимали препарат Нексиум в суточной дозе 5 мг или 10 мг, а пациенты с массой тела более 20 кг – в суточной дозе 10 мг или 20 мг.

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 соляной 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 C_{gA} не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

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

У пациентов, принимавших препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени, чаще отмечалось 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, вызванных *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* и, у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

Препарат Нексиум показал лучшую эффективность по сравнению с ранитидином в отношении заживления язв желудка у пациентов, получавших НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Препарат Нексиум показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, получавших НПВП (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального применения используют таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. В условиях *in vivo* лишь незначительная часть эзомепразола превращается в R-изомер. Препарат быстро абсорбируется: максимальная концентрация в плазме достигается через 1–2 часа после приема. 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. Прием

пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола, однако это не оказывает существенного влияния на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

Распределение

Объем распределения при равновесной концентрации у здоровых людей составляет приблизительно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол связывается с белками плазмы на 97 %.

Биотрансформация

Эзомепразол подвергается метаболизму с участием системы цитохрома P450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксильированные и дезметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме.

Элиминация

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с сохранной функцией 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. Значение 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 снижения 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 соляной 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.

Фармакокинетика у особых групп 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 сохранной функцией 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.

Пол

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 фармакокинетике у мужчин и женщин не отмечается. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (71–80 лет) метаболизм эзомепразола не претерпевает значительных изменений.

Пациенты с нарушением функции почек

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.

Пациенты с нарушением функции печени

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. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не следует превышать максимальную суточную дозу – 10 мг для пациентов в возрасте 1–11 лет и 20 мг для пациентов старше 12 лет. При приеме один раз в сутки кумуляции эзомепразола и его основных метаболитов отмечено не было.

Дети

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

У детей в возрасте 1–11 лет после повторного приема 10 мг эзомепразола значение AUC было сходно со значением AUC у подростков и взрослых при приеме 20 мг эзомепразола.

У детей в возрасте 1–11 лет после повторного приема 20 мг эзомепразола значение AUC

было в 6–11 раз выше значения AUC у подростков и взрослых при приеме 20 мг эзомепразола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)

Тальк

Сахароза, сферические гранулы (сахар, сферические гранулы) (размер 0,250-0,355 мм)

Гипролоза

Гипромеллоза

Триэтилцитрат

Магния стеарат

Глицерола моностеарат 40-55

Полисорбат 80

Декстроза

Кросповидон

Ксантановая камедь

Лимонная кислота безводная

Краситель оксид железа желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленную суспензию можно принять внутрь сразу / ввести через назогастральный зонд сразу или в течение 30 минут после приготовления. Неиспользованную суспензию следует уничтожить.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 3042,7 мг пеллет, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и гранул (10 мг эзомепразола) в ламинированный 3-х слойный пакет (полиэтилентерефталат/алюминий/полиэтилен низкой плотности). По 28 пакетов с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Приготовление препарата для приема внутрь

Для приема 10 мг препарата Нексиум следует высыпать содержимое одного пакета в стакан, содержащий 15 мл воды. Для приема 20 мг препарата Нексиум следует высыпать содержимое 2 пакетов в стакан, содержащий 30 мл воды. Для приема 40 мг препарата Нексиум следует высыпать содержимое 4 пакетов в стакан, содержащий 60 мл воды. Содержимое стакана следует перемешать и подождать несколько минут, чтобы образовалась суспензия. Суспензию можно принять внутрь сразу или в течение 30 минут после приготовления, еще раз перемешав перед употреблением. Затем следует снова добавить в стакан 15 мл воды, размешать остатки и принять внутрь. Не следует использовать газированную воду.

Приготовленная суспензия представляет собой вязкую жидкость желтого цвета, содержащую пеллеты.

Введение препарата через назогастральный зонд:

1. Для введения 10 мг препарата Нексиум высыпать содержимое одного пакета в стакан, содержащий 15 мл воды.
2. Для введения 20 мг препарата Нексиум высыпать содержимое 2 пакетов в стакан, содержащий 30 мл воды.
3. Для введения 40 мг препарата Нексиум высыпать содержимое 4 пакетов в стакан, содержащий 60 мл воды.
4. Содержимое стакана перемешать и подождать несколько минут, чтобы образовалась суспензия.

Приготовленная суспензия представляет собой вязкую жидкость желтого цвета, содержащую пеллеты.

5. Перемешать суспензию еще раз и набрать ее в шприц.
6. Суспензию ввести сразу или в течение 30 минут после приготовления.
7. Набрать в шприц еще 15 мл (для дозы 10 мг), или 30 мл (для дозы 20 мг), или 60 мл (для дозы 40 мг) воды, встряхнуть шприц и ввести остатки суспензии в назогастральный зонд.

Неиспользованную суспензию следует уничтожить.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

Электронная почта: Safety.Russia@astrazeneca.com

ProductQuality.ru@astrazeneca.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003380)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10 октября 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нексиум доступна на информационном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.04.2025 № 9399
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети
«Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.