

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **ЭЗОМЕПРАЗОЛ КАНОН**

Регистрационный номер: ЛП-005630

Торговое наименование: Эзомепразол Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: эзомепразол

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав

Флакон с лиофилизатом содержит:

Действующее вещество: эзомепразол натрия 42,5 мг, в пересчете на эзомепразол 40,0 мг.

Вспомогательные вещества:

натрия эдетат 1,5 мг, натрия гидроксид 0,2 – 1,0 мг.

Описание

Пористая масса белого или почти белого цвета.

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

Код АТХ: A02BC05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эзомепразол является 5-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонной помпы в париетальных клетках желудка. 5- 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 Н⁺/K⁺-АТФазу, при этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

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 приёме внутрь.

Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции соляной кислоты и концентрацией эзомепразола в плазме после приёма внутрь (для оценки концентрации использовали параметр АUC - 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 рН 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 приёме эзомепразола в дозе 40 мг наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% пациентов через 8 недель терапии. Показана эффективность эзомепразола при кровотечении из пептической язвы, подтвержденном 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 соляной кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (СgА). Повышение концентрации СgА 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 СgА. Если за это время концентрация СgА не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

У детей и взрослых пациентов, принимавших эзомепразол внутрь в течение длительного промежутка времени, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, что, вероятно, связано с увеличением концентрации гастрина в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, принимавших перорально в течение длительного времени препараты, понижающие секрецию желез желудка, чаще отмечалось образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате 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 *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* и, у госпитализированных пациентов, вероятно, *Clostridium difficile*.

У детей в возрасте менее 1 месяца и в возрасте 1-11 месяцев на фоне приема перорального эзомепразола в дозе 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг, соответственно, отмечено уменьшение среднего процента времени со значением внутрижелудочного рН 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 Р450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксилированные и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4; при этом образуется сульфпро-изводное 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 сульфпропроизводное 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 внутрь 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% неизменного 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 окончании инфузии дозы 20 мг.

В таблице представлены результаты оценки системной экспозиции эзомепразола в виде геометрических средних (диапазона).

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)
6 - 11 лет	10 мг (n=7)	6,9 (3,5 - 10,9)	5,6 (3,1 - 13,2)
	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 уменьшится, 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

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, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам препарата.

Детский возраст до 1 года и детский возраст до 18 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Эзомепразол не должен приниматься совместно с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Состорожность

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью.

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время данные о применении эзомепразола в период беременности ограничены. В исследованиях на животных не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия препарата эзомепразола 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 в период беременности следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Период лактации

Нет данных о применении препарата женщинами в период лактации. Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать препарат Эзомепразол Канон в период кормления грудью. В случае необходимости терапии препаратом Эзомепразол Канон в период лактации следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

Способ 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 (например, эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки в течение 4 недель).

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). (Условия и срок хранения приготовленного раствора см. в разделе «Приготовление раствора».)

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 (рекомендации по дозированию представлены в таблице).

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

Возраст	Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1 - 11 лет	Масса тела менее 20 кг: <p>10 мг 1 раз в сутки</p> Масса тела 20 кг и более: <p>10 мг или 20 мг 1 раз в сутки</p>	10 мг 1 раз в сутки
12 - 18 лет	40 мг 1 раз в сутки	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.

Доза 10 мг

1,25 мл приготовленного раствора эзомепразола (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.

