Нексиум (лиофилизат)



Код АТХ:

- A02BC05

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эзомепразол

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения в виде спрессованной массы белого или почти белого цвета.

	1 фл.
эзомепразол натрия	42.5 мг,
что соответствует содержанию эзомепразола	40 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетата дигидрат - 1.5 мг, натрия гидроксид - 0.2-1 мг.

Флаконы стеклянные объемом 5 мл (10) - штативы бумажные (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в

желудке путем специфического ингибирования протонового насоса в париетальных клетках. S- и R-изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

Механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием, который переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где ингибирует протоновый насос - фермент H^+-K^+-АТФ-азу. При этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

Влияние на секрецию 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 в/в введении и при приеме внутрь.

Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции кислоты и концентрацией препарата в плазме после приема внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC).

На фоне в/в введения здоровым добровольцам 80 мг эзомепразола в течение 30 мин с последующей продленной в/в инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 23.5 ч значение желудочного pH было выше 4 в течение, в среднем, 21 ч, и выше 6 - в течение 11-13 ч.

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции кислоты

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

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

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции 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 необходимо временно прекратить прием эзомепразола за 5 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, получавших эзомепразол внутрь в течение длительного времени, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, что, вероятно, связано с увеличением содержания 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 т.ч. ингибиторов протонового насоса, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в ЖКТ. Применение ингибиторов протонового насоса может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванных Salmonella spp., Campylobacter spp. и, вероятно, Clostridium difficile у госпитализированных пациентов.

У детей в возрасте менее 1 мес и в возрасте 1-11 мес на фоне применения эзомепразола внутрь в дозе 0.5 мг/кг и 1 мг/кг, соответственно, отмечено уменьшение среднего процента времени со значением внутрижелудочного pH менее 4. Профиль безопасности эзомепразола у детей схож с таковым у взрослых.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

Кажущийся V_d при равновесном состоянии у здоровых добровольцев составляет приблизительно 0.22 л/кг массы тела. Связывание с белками плазмы - 97%.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол подвергается полному метаболизму с участием изоферментов системы цитохрома P450. 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 сульфопроизводное эзомепразола - основной метаболит, определяемый в плазме.

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

Общий плазменный клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного приема препарата и 9 л/ч - после многократного приема. $T_{1/2}$ составляет 1.3 ч после повторных приемов препарата 1 раз/сут. AUC увеличивается при повторном введении. Это увеличение является дозо- и времязависимым, что является следствием снижения метаболизма при "первом прохождении" через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно, вызванного тем, что эзомепразол и/или его сульфосодержащий метаболит ингибируют изофермент CYP2C19.

При ежедневном применении 1 раз/сут эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между приемами. Тенденции к кумуляции не отмечено.

При повторном в/в введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя C_{max} в плазме составляет приблизительно 13.6 мкмоль/л. При приеме внутрь в аналогичных дозах C_{max} в плазме в среднем составляет 4.6 мкмоль/л. Несколько меньше увеличивается общая экспозиция (приблизительно на 30%) при в/в введении эзомепразола, по сравнению с приемом внутрь.

При в/в введении эзомепразола в дозах 40 мг, 80 мг и 120 мг в течение 30 мин с последующим в/в 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 приеме внутрь до 80% дозы препарата выводится в виде метаболитов с мочой, остальная часть - с калом. В моче обнаруживается менее 1% неизмененного эзомепразола.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Приблизительно у 2.9±1.5% населения снижена активность изофермента CYP2C19 (пациенты с медленным метаболизмом). У таких пациентов метаболизм эзомепразола в основном осуществляется в результате действия CYP3A4 и при повторном приеме внутрь 40 мг эзомепразола 1 раз/сут средняя AUC на 100% выше, чем у пациентов с активным ферментом CYP2C19 (пациенты с быстрым метаболизмом). Средние значения C_{max} в плазме у пациентов с медленным метаболизмом повышены приблизительно на 60%. Сходные различия выявлены при в/в введении эзомепразола. Отмеченные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомерпазола.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола значительно не изменяется.

Метаболизм эзомепразола у пациентов с нарушением функции печени умеренной и средней степеней тяжести может нарушаться. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени скорость метаболизма снижена, что приводит к удвоению AUC для эзомепразола. Тенденции к кумуляции эзомепразола и его основных метаболитов при приеме препарата 1 раз/сут 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.

Изучение фармакокинетики эзомепразола у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет проводилось после 3-минутной в/в инъекции 1 раз/сут 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 мин после введения препарата в дозе 40 мг и по окончании инфузии препарата в дозе 20 мг.

В таблице представлены результаты оценки системной экспозиции эзомепразола в виде средних геометрических (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 мг/кг (n=6)	10.5 (4.5-22.2)	8.7 (4.5-14)
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=8)	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 мес 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 мес включала пациентов со скорректированным возрастом ≥44 полных недель.

** два пациента были исключены - один в связи со сниженной активностью фермента 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, 30-минутной инфузии уменьшится, в среднем, на 37%-49%, 54%-66%, 61%-72%, соответственно, во всех возрастных группах и группах дозирования по сравнению со значением $C_{ss,max}$ после 3-минутной инъекции.

Показания к применению:

Взрослым

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

— при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни;

— для заживления пептических язв, связанных с приемом НПВС;

— для профилактики пептических язв, связанных с приемом НПВС, у пациентов, относящихся к группе риска.

Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза.

Детям и подросткам (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.

Относится к болезням:

- Гастрит
- Рефлюкс-эзофагит
- Эзофагит

Противопоказания:

— детский возраст до 1 года;

— детский и подростковый возраст до 18 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

— одновременное применение с атазанавиром и нелфинавиром;

— повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Способ применения и дозы:

Взрослые

В *качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения* может быть рекомендовано в/в введение эзомепразола в дозе 20-40 мг 1 раз/сут.

При *ГЭРБ у пациентов с эзофагитом* рекомендуемая доза препарата Нексиум составляет 40 мг 1 раз/сут.

Для *лечения симптомов ГЭРБ* препарат назначают в дозе 20 мг 1 раз/сут.

Для *заживления пептических язв, связанных с приемом НПВС,* у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз/сут.

Для *профилактики пептических язв, связанных с приемом НПВС*, рекомендуемая доза препарата Нексиум 20 мг 1 раз/сут.

Как правило, период парентерального применения препарата Нексиум непродолжителен, пациента следует как

можно быстрее перевести на прием препарата внутрь.

С *целью профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза* рекомендуется эзомепразол в дозе 80 мг в виде в/в инфузии в течение 30 мин с последующей продленной в/в инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 3 сут (72 ч). После окончания парентеральной терапии для подавления секреции кислоты рекомендуется антисекреторная терапия (например, эзомепразол 40 мг 1 раз/сут в течение 4 недель).

Продолжительность инъекций и инфузий

В/в инъекции

Доза 40 мг: приготовленный раствор эзомепразола (5 мл, 8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин.

Доза 20 мг: половина приготовленного раствора эзомепразола (2.5 мл, 8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин; неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

В/в инфузии

Доза 40 мг: приготовленный раствор эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин.

Доза 20 мг: половину приготовленного раствора эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Доза 80 мг: приготовленный раствор эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 30 мин.

Доза 8 мг/ч: приготовленный раствор эзомепразола вводятся в виде продленной в/в инфузии в течение 71.5 ч (8 мг/ч).

Дети и подростки (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 вводят парентерально 1 раз/сут, как часть курса терапии ГЭРБ (рекомендации по дозированию представлены в таблице).

Как правило, период парентерального применения препарата Нексиум пациента следует как можно быстрее перевести на прием препарата внутрь.

Рекомендации по дозированию эзомепразола для детей и подростков

Возраст	Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1-11 лет	масса тела <20 кг: 10 мг 1 раз/сут масса тела ≥20 кг: 10 мг или 20 мг 1 раз/сут	10 мг 1 раз/сут
12-18 лет	40 мг 1 раз/сут	20 мг 1 раз/сут

В/в инъекции

Доза 40 мг: приготовленный раствор эзомепразола (5 мл, 8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин.

Доза 20 мг: половина приготовленного раствора эзомепразола (2.5 мл, 8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин. Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

Доза 10 мг: 1.25 мл приготовленного раствора эзомепразола (8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин. Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

В/в инфузии

Доза 40 мг: приготовленный раствор эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин.

Доза 20 мг: половину приготовленного раствора эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин. Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

Доза 10 мг: четверть приготовленного раствора эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин. Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

Особые группы пациентов

Не требуется коррекции дозы препарата Нексиум у **пациентов с нарушением функции почек**. В связи с ограниченным опытом применения препарата Нексиум у **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени**, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

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

При *кровотечении из пептической язвы* коррекция дозы препарата Нексиум у **пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести** не требуется. У **пациентов с тяжелым нарушением функции печени** рекомендуется следующий режим введения препарата Нексиум: 80 мг в виде в/в инфузии в течение 30 мин с последующей продленной в/в инфузией в максимальной дозе 4 мг/ч в течение 71.5 ч.

У **пациентов пожилого возраста** не требуется коррекция дозы препарата.

Правила приготовления и использования растворов для в/в введения

Деградация приготовленного раствора, главным образом, зависит от значения pH, в связи с чем для растворения препарата следует использовать только 0.9% раствор хлорида натрия для в/в введения.

Приготовленный раствор не следует смешивать или вводить совместно с другими лекарственными средствами.

Перед применением раствор следует оценить визуально на отсутствие видимых механических примесей и изменение цвета. Только прозрачный раствор может быть использован.

Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения).

Приготовленный раствор следует использовать в течение 12 ч. Хранить при температуре не выше 30°C.

Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Раствор для в/в инъекций (8 мг/мл) готовится путем добавления 5 мл 0.9% раствора хлорида натрия для в/в введения во флакон с 40 мг эзомепразола. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Раствор для в/в инфузий 40 мг готовится путем растворения содержимого одного флакона с 40 мг эзомепразола в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида для в/в введения.

Раствор для в/в инфузий 80 мг готовится путем растворения содержимого 2 флаконов с эзомепразолом 40 мг в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида для в/в введения.

Разведенный раствор эзомепразола для инфузий представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Побочное действие:

Ниже приведены побочные эффекты, отмеченные при в/в и пероральном применении препарата Нексиум в ходе проведения клинических исследований и при постмаркетинговом изучении препарата Нексиум для приема внутрь.

Частота побочных эффектов приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - реакции в месте введения препарата*; нечасто - дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко - алопеция, фотосенсибилизация; очень редко - многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: редко - артралгия, миалгия; очень редко - мышечная слабость.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, парестезия, сонливость; редко - нарушение вкуса.

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

Со стороны ЖКТ: часто - боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; нечасто - сухость во рту; редко - стоматит, кандидоз ЖКТ; очень редко - микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

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

Со стороны половой системы и молочной железы: очень редко - гинекомастия.

Со стороны системы кроветворения: редко - лейкопения, тромбоцитопения; очень редко - агранулоцитоз, панцитопения.

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

Со стороны дыхательной системы: редко - бронхоспазм.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - интерстициальный нефрит.

Со стороны органа зрения: редко - нечеткость зрения.

Со стороны обмена веществ: редко - гипонатриемия; очень редко - гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.

Прочие: нечасто - периферические отеки; редко - недомогание, потливость.

*Реакции в месте введения препарата, в основном, отмечались в клиническом исследовании при назначении эзомепразола в высокой дозе в течение 3 сут (72 ч). При доклиническом изучении эзомепразола для в/в введения раздражающего действия выявлено не было, однако была отмечена слабая воспалительная реакция при п/к введении препарата, зависящая от концентрации эзомепразола.

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

Данные по безопасности применения эзомепразола у детей и подростков согласуются с профилем безопасности у взрослых.

Передозировка:

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки.

Симптомы: при пероральном приеме эзомепразола в дозе 280 мг отмечались общая слабость и симптомы со стороны ЖКТ. Разовый прием эзомепразола внутрь в дозе 80 мг и в/в введение в дозе 308 мг в течение 24 ч не вызывали каких-либо отрицательных последствий.

Лечение: специфический антидот неизвестен. Эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

Применение при беременности и кормлении грудью:

В настоящее время данные о применении эзомепразола при беременности ограничены. Назначать препарат при беременности следует только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия препарата Нексиум на развитие эмбриона или плода. Введение рацемической смеси препарата также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на животных при беременности, родах, а также в период постнатального развития.

Нет данных о применении препарата у женщин в период лактации. Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать Нексиум в период грудного вскармливания. В случае необходимости терапии препаратом Нексиум в период лактации следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении эзомепразолом и другими ингибиторами протоновой помпы может привести к изменению абсорбции других препаратов, механизм всасывания которых зависит от кислотности среды. Также как и при использовании других препаратов, снижающих 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 1 раз/сут 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 этого взаимодействия 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 назначении 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 1 раз/сут) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг здоровым добровольцам приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (AUC, C_{max} и C_{min} в плазме крови уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

При одновременном назначении 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. Совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин, может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови и потребовать снижения дозы. При совместном приеме внутрь эзомепразола в дозе 30 мг и диазепама на 45% снижается клиренс диазепама, который является субстратом CYP2C19.

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

Применение омепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут приводило к увеличению AUC и C_{max} вориконазола (субстрат изофермента CYP2C19) на 15% и 41% соответственно.

При применении эзомепразола внутрь в дозе 40 мг пациентам, получающим варфарин, время коагуляции оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО при совместном применении варфарина и эзомепразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг в начале и по окончании совместного применения этих препаратов.

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, и при анализе клинических исходов масштабных рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протоновой помпы, включая эзомепразол. При применении клопидогрела одновременно с фиксированной комбинацией эзомепразола в дозе 20 мг и ацетилсалициловой кислоты в дозе 81 мг 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 применением ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе.

Применение омепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут приводило к увеличению C_{max} и AUC цилостазола на 18% и 26% соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69% соответственно.

У здоровых добровольцев совместный прием внутрь эзомепразола в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышал величину AUC и на 31% увеличивал $T_{1/2}$ цизаприда, C_{max} цизаприда в плазме при этом значительно не изменялись. При монотерапии цизапридом отмечалось незначительное удлинение интервала QT. При добавлении эзомепразола дальнейшего увеличения интервала QT не отмечалось.

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

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне одновременного применения с ингибиторами протоновой помпы. При назначении метотрексата в высоких дозах следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Показано, что эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.

Исследований по изучению взаимодействия эзомепразола с другими лекарственными средствами при его в/в применении в высоких дозах (80 мг с последующим введением в дозе 8 мг/ч) не проводилось. Возможно, при таком режиме дозирования эзомепразол оказывает более выраженное влияние на фармакокинетику субстратов CYP2C19. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением во время в/в введения

эзомепразола.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику препарата Нексиум

В метаболизме эзомепразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместный прием внутрь эзомепразола и ингибитора изофермента CYP3A4 кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить к увеличению значения AUC эзомепразола более чем в 2 раза. 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.

Для растворения препарата должны использоваться только лекарственные средства, упомянутые в разделе "Правила приготовления и использования растворов для в/в введения".

Особые указания и меры предосторожности:

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью 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.

Отдельные наблюдательные исследования указывают на то, что терапия ингибиторами протоновой 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 и применением ингибиторов протоновой 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 к вождению автотранспорта и управлению 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.

При нарушениях функции почек

Не требуется коррекции дозы препарата Нексиум у **пациентов с нарушением функции почек**. В связи с ограниченным опытом применения препарата Нексиум у **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени**, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

При нарушениях функции печени

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

При *кровотечении из пептической язвы* коррекция дозы препарата Нексиум у **пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести** не требуется. У **пациентов с тяжелым нарушением функции печени** рекомендуется следующий режим введения препарата Нексиум: 80 мг в виде в/в инфузии в течение 30 мин с последующей продленной в/в инфузией в максимальной дозе 4 мг/ч в течение 71.5 ч.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** не требуется коррекция дозы препарата.

Применение в детском возрасте

Противопоказано применение препарата в детском возрасте до 1 года и в детском и подростковом возрасте до 18 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°С в оригинальной упаковке. Флакон без картонной пачки при комнатном освещении можно хранить не более 24 ч.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Neksium_liofilizat