

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕЗОНЕКСА®

(ESONEXA)

Склад:

діюча речовина: esomeprazole;

1 таблетка містить езомепразолу магнію дигідрату 21,75 мг, що еквівалентно езомепразолу 20 мг або езомепразолу магнію дигідрату 43,5 мг, що еквівалентно езомепразолу 40 мг;

допоміжні речовини: метакрилатного сополімеру дисперсія, тальк, триетилцитрат, гіпромелоза, цукор сферичний, магнію стеарат, гідроксипропілцелюлоза, гліцерол моностеарат, полісорбат 80, целюлоза мікрокристалічна, повідон, макрогол 6000, кросповідон, натрію стеарилфумарат; для дозування 20 мг: Opadry Pink 03B34284 (гіпромелоза, титану діоксид (E171), макрогол 400, заліза оксид червоний (E172), заліза оксид жовтий (E172)); для дозування 40 мг: Opadry Pink 03B34285 (гіпромелоза, титану діоксид (E171), макрогол 400, заліза оксид червоний (E172), заліза оксид жовтий (E172)) .

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 20 мг: світло-рожеві, двоопуклі, еліптичної форми, вкриті оболонкою таблетки розміром $(6,55 \pm 0,4)$ мм \times $(13,6 \pm 0,6)$ мм;

таблетки по 40 мг: рожеві, двоопуклі, еліптичної форми, вкриті оболонкою таблетки розміром $(8,2 \pm 0,5)$ мм \times $(17 \pm 0,6)$ мм.

Фармакотерапевтична група.

Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, який знижує секрецію соляної кислоти у шлунку

завдяки специфічно направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором протонної помпи (ІПП) у парієтальній клітині. R- та S-ізомери езомепразолу мають однакову фармакодинамічну активність.

Езомепразол є слабкою основою, він концентрується та переходить в активну форму у висококислотному середовищі секреторних каналців парієтальної клітини, де він інгібує фермент НК-АТФази – протонну помпу, а також пригнічує базальну та стимульовану секрецію кислоти.

Фармакодинамічні ефекти

Після перорального прийому 20 мг і 40 мг езомепразолу дія настає протягом години. Після повторного прийому 20 мг езомепразолу 1 раз на добу протягом 5 днів середній пік викиду кислоти після стимуляції пентагастрином знижується на 90 % при визначенні цього показника через 6–7 годин після прийому дози лікарського засобу на 5-й день.

Через 5 днів прийому езомепразолу в дозі 20 мг і 40 мг перорально рівень рН шлунка був вище 4 у середньому протягом 13 годин і 17 годин відповідно та більше 24 годин – у пацієнтів зі симптоматичним рефлюкс-езофагітом. Частина пацієнтів, у яких рівень рН шлунка був вище 4 протягом 8 годин, 12 годин і 16 годин, після прийому 20 мг езомепразолу становила 76 %, 54 % та 24 % відповідно. Відповідні пропорції для 40 мг езомепразолу становили 97 %, 92 % та 56 %.

При використанні площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) як непрямого показника плазмової концентрації було продемонстровано залежність пригнічення секреції кислоти від експозиції препарату.

Лікування рефлюкс-езофагіту езомепразолом 40 мг було успішним приблизно у 70 % хворих після 4 тижнів лікування та у 93 % – після 8 тижнів лікування.

Застосування езомепразолу 20 мг 2 рази на добу протягом одного тижня разом із відповідними антибіотиками призводило до успішної ерадикації *Helicobacter pylori* приблизно у 90 % хворих. Після такого лікування протягом одного тижня не було необхідності у подальшій монотерапії антисекреторними препаратами для успішного загоєння виразки та усунення симптомів неускладненої виразки дванадцятипалої кишки.

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні пацієнтів з ендоскопічно доведеною кровотечею пептичної виразки класу Іа, Іб, ІІа чи ІІб (9 %, 43 %, 38 % та 10 % відповідно) за Форрестом рандомізували до груп застосування езомепразолу, розчин для інфузій (n = 375), або плацебо (n 389). Після ендоскопічного гемостазу пацієнтам вводили або езомепразол у дозі 80 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 30 хвилин із подальшою тривалою інфузією зі швидкістю 8 мг/годину або плацебо протягом 72 годин. Після початкового 72-годинного періоду всіх пацієнтів переводили на відкритий пероральний прийом езомепразолу в дозі 40 мг протягом 27 днів для пригнічення кислотної секреції. Частота повторної кровотечі протягом 3 днів становила 5,9 % у групі прийому езомепразолу та 10,3 % у групі прийому плацебо. Через 30 днів після терапії частота повторних кровотеч у групі прийому езомепразолу та плацебо становила відповідно 7,7 % та 13,6 %.

У період лікування антисекреторними лікарськими засобами рівень гастрину в сироватці крові зростає у відповідь на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну А (СgА) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку. Через підвищення рівня СgА можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Згідно з

опублікованими даними щонайменше за 5-14 днів до вимірювання рівня СgА необхідно припинити застосування ІПП. Це дозволить рівню СgА, який може бути хибно підвищеним після лікування ІПП, повернутися до діапазону нормальних значень.

Під час довготривалої терапії езомепразолом як у дітей, так і у дорослих спостерігалось збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (enterochromaffin-like cells, ECL), яке, можливо, було спричинене підвищенням сироваткового рівня гастрину. Ці результати вважаються клінічно незначущими.

На тлі довготривалого лікування антисекреторними препаратами відзначалося деяке зростання частоти утворення шлункових гландулярних кіст. Такі зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку, вони є доброякісні за природою та минають після завершення лікування.

Зниження секреції шлункового соку внаслідок застосування будь-якого ІПП збільшує у шлунку кількість бактерій, наявних у гастроінтестинальному тракті в нормі. Лікування ІПП може призводити до підвищення ризику гастроінтестинальної інфекції, що спричинена, наприклад, *Salmonella* або *Campylobacter*, і у госпіталізованих пацієнтів, можливо, також *Clostridium difficile*.

Клінічна ефективність

Езомепразол був більш ефективним порівняно з ранітидином при лікуванні виразок шлунка у пацієнтів, які лікувалися нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази 2 (ЦОГ-2).

Езомепразол був ефективним для профілактики виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які лікувалися НПЗП (у пацієнтів віком від 60 років та/або з виразкою в анамнезі), у тому числі ЦОГ-2 селективними НПЗП.

Діти

У дослідженні, проведеному за участю дітей з гастроезофагеальною рефлексною хворобою (ГЕРХ) (віком від < 1 до 17 років), які отримували довготривале лікування ІПП, у 61 % дітей спостерігалася гіперплазія ECL-клітин незначного ступеня, клінічна значимість якої була невідомою; розвитку атрофічного гастриту або карциноїдних пухлин не зафіксовано.

Фармакокінетика.

Езомепразол є кислотолабільним і застосовується перорально у формі гранул у кишковорозчинній оболонці. Конверсія в R-ізомер *in vivo* незначна. Абсорбція езомепразолу відбувається швидко, максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягається приблизно через 1-2 години після прийому дози. Абсолютна біодоступність становить 64 % після застосування одноразової дози 40 мг і зростає до 89 % після повторного прийому 1 раз на добу. Для дозування 20 мг езомепразолу відповідні значення складають 50 % і 68 %. Об'єм розподілу у здорових добровольців у стані рівноваги становить 0,22 л/кг маси тіла. Езомепразол на 97 % зв'язується з протеїнами плазми крові.

Вживання їжі уповільнює та зменшує абсорбцію езомепразолу, однак це не впливає на дію езомепразолу на кислотність у порожнині шлунка.

Метаболізм і виведення

Езомепразол повністю метаболізується за допомогою цитохромної системи P450 (CYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфного CYP2C19, що відповідає за виникнення гідрокси- і дезметилметаболітів езомепразолу, решта – від другої специфічної ізоформи, CYP3A4, яка відповідає за утворення езомепразолу сульфону – головного метаболіту у плазмі крові.

Параметри, наведені нижче, головним чином відображають фармакокінетику у пацієнтів із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів).

Загальний кліренс плазми крові становить приблизно 17 л/год після застосування одноразової дози та приблизно 9 л/год після повторного прийому. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1,3 години після повторного прийому дози 1 раз на добу.

Фармакокінетика езомепразолу вивчалася при застосуванні у дозах до 40 мг 2 рази на добу. AUC збільшується при повторному прийомі езомепразолу. Це збільшення є дозозалежним і спричиняє більш ніж дозопропорційні збільшення AUC після повторного застосування. Ці часозалежність та дозозалежність пояснюються зниженням метаболізму першого проходження та системним кліренсом, пов'язаним із пригніченням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфонметаболітом. Езомепразол повністю виводиться із плазми крові між прийомом доз без тенденції до кумуляції при застосуванні препарату 1 раз на добу.

Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію шлункового соку. Приблизно 80 % пероральної дози езомепразолу виводиться у формі метаболітів зі сечею, решта – з калом. Менше 1 % вихідної лікарської речовини виявляється у сечі.

Особливі групи хворих

Повільні метаболізатори

Приблизно $2,9 \pm 1,5$ % популяції пацієнтів мають недостатність ферменту CYP2C19 (їх називають повільними метаболізаторами). У цих пацієнтів метаболізм езомепразолу здебільшого здійснюється CYP3A4. Після повторного прийому 1 раз на добу 40 мг езомепразолу середнє значення AUC у повільних метаболізаторів приблизно на 100 % вище, ніж в осіб з нормальним функціонуванням ферменту CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня максимальна концентрація у плазмі крові збільшується приблизно на 60 %. Ці результати не мають жодного впливу на дозування езомепразолу.

Стать

Після застосування одноразової дози езомепразолу 40 мг середнє значення AUC у жінок на 30 % вище порівняно з чоловіками. Жодної різниці, пов'язаної зі статтю, не спостерігалось при повторному прийомі препарату 1 раз на добу. Ці результати не впливають на дозування езомепразолу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки/нирок

Метаболізм езомепразолу у пацієнтів зі слабкою та помірною дисфункцією печінки може бути порушеним. Швидкість метаболізму знижується у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки, що призводить до збільшення AUC у 2 рази. Таким чином, максимальна доза для пацієнтів із серйозними порушеннями функції печінки становить 20 мг. Езомепразол та його метаболіти не мають тенденції до кумуляції у разі прийому препарату 1 раз на добу.

Досліджень за участю хворих із порушеннями функції нирок не проводилось. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, а не головної вихідної сполуки, змін у

метаболізмі у хворих із порушеннями функції нирок не очікується.

Пацієнти літнього віку

Метаболізм езомепразолу незначним чином змінюється у пацієнтів літнього віку (71–80 років).

Застосування у педіатрії

Діти віком 12–18 років: після багаторазового застосування 20 мг та 40 мг езомепразолу загальний вплив та час досягнення максимальної концентрації препарату у плазмі крові були такими ж, як і у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів звилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування ГЕРХ.

У комбінації з відповідними антибактеріальними лікарськими засобами для ерадикації Helicobacter pylori:

- лікування виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої Helicobacter pylori;
- запобігання рецидиву пептичних виразок у пацієнтів з виразками, зумовленими Helicobacter pylori.

Пацієнти, які потребують тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП):

- загоєння виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗП;
- профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовлених застосуванням НПЗП, у пацієнтів, які належать до групи ризику.

Тривале лікування після внутрішньовенного застосування препарату для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок.

Лікування синдрому Золлінгера–Еллісона.

Діти віком від 12 років

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів звилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

У поєднанні з антибіотиками при лікуванні виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої *Helicobacter pylori*.

Протипоказання.

Відома підвищена чутливість до езомепразолу, заміщених бензimidазолів або до інших компонентів препарату.

Препарат, як і інші інгібітори протонної помпи, не слід застосовувати разом із нелфінавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів

Інгібітори протеази

Зафіксовано взаємодію омепразолу з деякими інгібіторами протеази, клінічна значимість та механізм якої не завжди відомі. Підвищений рівень рН шлункового соку в період лікування препаратом може змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інший можливий механізм взаємодії полягає у пригніченні активності CYP2C19.

При супутньому застосуванні з омепразолом концентрація атазанавіру та нелфінавіру в сироватці крові знижувалася, тому їх одночасне застосування не рекомендується. При одночасному застосуванні омепразолу (40 мг 1 раз на добу) з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців експозиція атазанавіру суттєво знижувалася (значення AUC, C_{max} та мінімальної концентрації (C_{min}) зменшувалися приблизно на 75 %). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на експозицію атазанавіру. При одночасному застосуванні омепразолу (20 мг на добу) з атазанавіром 400 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спостерігалось зниження експозиції атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з експозицією при щоденному застосуванні 300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру без омепразолу в дозі 20 мг на добу. Супутнє застосування омепразолу (40 мг на добу) призводило до зменшення середніх значень AUC, C_{max} та C_{min} нелфінавіру на 36-39 %, а середні значення AUC, C_{max} та C_{min} фармакологічно активного метаболіту M8 знижувалися на 75-92 %. Через подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу не слід застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром (див. розділ «Особливості застосування»); супутнє застосування езомепразолу з нелфінавіром протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

У випадках супутньої терапії омепразолом (40 мг на добу) повідомлялося, що при застосуванні саквінавіру (у поєднанні з ритонавіром) його рівень у сироватці крові зростав (80-100 %). Лікування омепразолом у дозі 20 мг на добу не впливало на експозицію дарунавіру (у

поєднанні з ритонавіром) та ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром). Лікування езомепразолом у дозі 20 мг на добу не впливало на експозицію ампренавіру (в комбінації з ритонавіром та без нього). Лікування омепразолом у дозі 40 мг на добу не впливало на експозицію лопінавіру (у поєднанні з ритонавіром).

Метотрексат

У деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівня метотрексату при супутньому застосуванні ІПП.

При призначенні метотрексату у високих дозах слід розглянути можливість тимчасової відміни езомепразолу.

Такролімус

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялося про збільшення рівня такролімусу в сироватці крові. Слід проводити ретельний моніторинг концентрації такролімусу в сироватці крові та функції нирок (кліренс креатиніну), при необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.

Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від рН

Пригнічення шлункової кислотності під час лікування препаратами групи ІПП, в тому числі езомепразолом, може впливати на абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від рН шлунка. Як і у випадку з іншими лікарськими засобами, що зменшують внутрішньошлункову кислотність, під час лікування езомепразолом абсорбція таких препаратів, як кетоконазол, ітраконазол, а також ерлотиніб, може зменшуватися, тоді як всмоктування таких препаратів, як дигоксин, може підвищуватися. Одночасне застосування омепразолу (20 мг на добу) та дигоксину у здорових добровольців підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % (у двох із десяти досліджуваних осіб – до 30 %). Рідко реєструвалися випадки токсичності, спричиненої застосуванням дигоксину. Проте слід дотримуватися обережності при призначенні високих доз езомепразолу пацієнтам літнього віку. Необхідно посилити лікарський моніторинг дигоксину.

Лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP2C9

Езомепразол є інгібітором CYP2C19, основного ферменту, що метаболізує езомепразол. Відповідно, при комбінації езомепразолу з препаратами, що метаболізуються за участю CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн; концентрація цих препаратів у плазмі крові може зростати, що може призвести до необхідності зменшення їх дози. На це, зокрема, слід звернути увагу, коли езомепразол призначають для застосування в режимі «у разі потреби».

Діазепам

Одночасне застосування діазепаму та езомепразолу в дозі 30 мг призводило до зниження кліренсу діазепаму, субстрату CYP2C19, на 45 %.

Фенітоїн

При супутньому застосуванні фенітоїну та езомепразолу в дозі 40 мг у хворих на епілепсію спостерігалось зростання C_{\min} фенітоїну в плазмі крові на 13 %. Рекомендується контролювати рівень фенітоїну в плазмі крові на початку терапії езомепразолом та при її припиненні.

Вориконазол

Супутнє застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) збільшувало C_{max} та AUC_t вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

Цилостазол

Омепразол, а також езомепразол діють як інгібітори CYP2C19. У процесі перехресного дослідження застосування омепразолу в дозі 40 мг та цилостазолу здоровим добровольцям було виявлено підвищення C_{max} та AUC цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.

Цизаприд

У здорових добровольців при супутньому застосуванні з езомепразолом (40 мг) AUC зростала на 32 %, а період його напіввиведення ($t_{1/2}$) зростав на 31 %, однак значного зростання максимального рівня цизаприду в плазмі крові не спостерігалось. Незначного подовження інтервалу QTc, яке спостерігалось при монотерапії цизапридом, при супутньому застосуванні цизаприду з езомепразолом не зафіксовано (див. також розділ «Особливості застосування»).

Варфарин

У клінічному дослідженні було показано, що при супутньому застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг у пацієнтів на тлі терапії варфарином час коагуляції залишався у прийнятних межах. Однак у післяреєстраційний період повідомлялося про декілька окремих випадків клінічно значущого підвищення індексу міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) під час супутнього застосування цих лікарських засобів. Рекомендовано моніторинг на початку та після закінчення комбінованої терапії езомепразолом та варфарином чи іншими похідними кумарину.

Клопідогрель

Результати фармакокінетичної (ФК)/фармакодинамічної (ФД) взаємодії між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг/підтримуюча доза 75 мг на добу) і езомепразолом (перорально 40 мг на добу), отримані у процесі досліджень за участю здорових добровольців, показали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю в середньому на 40 % і зниження максимального показника інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів в середньому на 14 %.

Під час проведення дослідження за участю здорових добровольців щодо одночасного застосування клопідогрелю з езомепразолом і ацетилсалциловою кислотою (АСК) у фіксованій комбінації доз (20 мг 81 мг відповідно) порівняно зі застосуванням клопідогрелю у вигляді монотерапії відзначалося зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на 40 %.

Однак максимальний рівень інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів був однаковим у групі застосування клопідогрелю як монотерапії і в групі застосування клопідогрелю разом з езомепразолом і АСК.

У спостережних і клінічних дослідженнях отримано суперечливі дані щодо клінічних аспектів ФК/ФД взаємодії езомепразолу щодо основних серцево-судинних захворювань. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю.

Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

Амоксицилін і хінідин

Езомепразол не чинив клінічно значущого впливу на фармакокінетику амоксициліну або хінідину.

Напроксен або рофекоксиб

Протягом короткочасних досліджень супутнього застосування езомепразолу з напроксомом або рофекоксибом жодної фармакокінетичної взаємодії виявлено не було.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

Лікарські засоби, які пригнічують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

Езомепразол метаболізується за допомогою ферментів CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє застосування езомепразолу та інгібітора CYP3A4 кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) призводить до подвоєння AUC езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітора CYP2C19 і CYP3A4 може призвести до більш ніж двократного зростання експозиції езомепразолу. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол призводив до підвищення AUC_t омепразолу на 280 %. Корекція дози езомепразолу зазвичай не потрібна, за винятком терапії пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки та у разі, якщо показане тривале лікування.

Лікарські засоби, які індують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

Препарати, що індують активність CYP2C19 або CYP3A4, або обох ферментів (такі як рифампіцин та звіробій), можуть призводити до зниження рівня езомепразолу в сироватці крові шляхом прискорення швидкості його метаболізму.

Педіатрична популяція

Дослідження лікарської взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

У разі наявності тривожних симптомів (наприклад, значна безпричинна втрата маси тіла, періодичне блювання, дисфагія, гематемезис або мелена) та у випадках, коли виразка шлунка підозрюється або наявна, необхідно виключити наявність злоякісного новоутворення, оскільки застосування лікарського засобу Езонека[®] може згладжувати симптоми та відтермінувати визначення правильного діагнозу.

Пацієнтам, які застосовують препарат протягом тривалого часу (особливо особам, які приймають його більше року), слід перебувати під регулярним наглядом лікаря.

Пацієнтам, які застосовують препарат у режимі «у разі потреби», слід повідомити лікаря у разі зміни характеру симптомів.

При призначенні езомепразолу для ерадикації *Helicobacter pylori* необхідно враховувати можливі лікарські взаємодії всіх компонентів потрійної терапії. Кларитроміцин є потужним

інгібітором CYP3A4, тому необхідно враховувати його протипоказання та взаємодію (при одночасному застосуванні потрібної терапії з езомепразолом та лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, такими, наприклад, як цизаприд).

Застосування ІПП може дещо підвищити ризик шлунково-кишкових інфекцій, таких як *Salmonella* та *Campylobacter* (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Езомепразол, як і всі препарати, що блокують вироблення соляної кислоти, може зменшити всмоктування вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) у зв'язку з гіпо- або ахлоргідрією. Це слід враховувати у пацієнтів зі зниженим рівнем вітаміну B₁₂ і у яких існує ризик зниження абсорбції вітаміну B₁₂ при тривалому застосуванні.

Гіпомагніємія

Були повідомлення про випадки розвитку тяжкої гіпомагніємії у пацієнтів, яким проводили терапію ІПП, такими як езомепразол, протягом як мінімум 3 місяців, а в більшості випадків – протягом 1 року. Серйозні прояви гіпомагніємії, такі як тетанія, делірій, судоми, запаморочення, шлуночкова аритмія та підвищена стомлюваність можуть починатися раптово чи протікати непомітно. У більшості пацієнтів з гіпомагніємією їй вдалося нівелювати проведенням замісної терапії магнієм і припиненням прийому ІПП.

У пацієнтів, яким показане тривале лікування або які отримують з ІПП супутню терапію дігосином чи препаратами, які можуть викликати гіпомагніємію (наприклад, діуретиками), лікарям необхідно контролювати рівень магнію до початку терапії ІПП і періодично під час лікування.

Ризик виникнення переломів

Застосування ІПП, особливо у великих дозах і протягом тривалого часу (> 1 року), може незначно збільшити ризик переломів стегна, зап'ястя і хребта, переважно у пацієнтів літнього віку або при наявності інших ідентифікованих факторів ризику. Спостережні дослідження свідчать, що ІПП можуть збільшити загальний ризик переломів на 10–40 %. Часто це збільшення може бути пов'язане з іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій, а також приймати необхідну кількість вітаміну D і кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак (ПШЧВ)

Застосування ІПП пов'язано з дуже рідкісними випадками ПШЧВ. У разі наявності висипань на шкірі, особливо на відкритих для дії сонячних променів ділянках, і болю в суглобах пацієнт повинен негайно звернутися за медичною допомогою. Лікар повинен розглянути питання відміни лікарського засобу Езонека[®]. Виникнення ПШЧВ під час лікування ІПП в минулому суттєво підвищує ризик виникнення ПШЧВ при подальшому лікуванні іншими ІПП.

Комбінація з іншими лікарськими засобами

Не рекомендується супутнє застосування езомепразолу та атазанавіру (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінації атазанавіру з ІПП уникнути неможливо, рекомендується ретельно наглядати за пацієнтами в умовах стаціонару, а також підвищити дозу атазанавіру до 400 мг з 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

Езомепразол є інгібітором CYP2C19. Перед початком або безпосередньо після закінчення

прийому езомепразолу необхідно враховувати потенційну взаємодію з лікарськими засобами, які метаболізуються під дією CYP2C19. Спостерігається взаємодія між клопідогрелем і езомепразолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значущість цієї взаємодії достовірно не визначена. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю.

При призначенні езомепразолу в режимі «у разі потреби» необхідно враховувати коливання концентрації езомепразолу внаслідок взаємодії з іншими фармацевтичними препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тяжкі шкірні побічні реакції

Дуже рідко при застосуванні езомепразолу повідомляли про розвиток тяжких шкірних побічних реакцій, включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакції на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя.

Пацієнтів слід проінформувати про симптоми тяжких шкірних реакцій (мультиформна еритема/синдром Стівенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз/DRESS) та про необхідність негайно звернутися за медичною допомогою при їх появі.

Слід негайно припинити застосування езомепразолу при появі симптомів тяжких шкірних реакцій і за потреби отримати додаткову медичну допомогу та ретельний нагляд.

Якщо у пацієнта розвинулась така тяжка побічна реакція, як мультиформна еритема/синдром Стівенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз/DRESS при застосуванні езомепразолу, лікування езомепразолом ні в якому разі не можна розпочинати повторно.

Сахароза

Цей лікарський засіб містить сахарозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкозо-галактози або сахарозо-ізомальтазною недостатністю не повинні приймати цей препарат.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Збільшення рівня СgА може впливати на результати досліджень щодо виявлення нейроендокринних пухлин. Для попередження такого впливу лікування езомепразолом слід припинити принаймні за 5 днів до проведення досліджень СgА (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо після першого визначення рівень СgА та гастрину не повернувся до референтного діапазону, аналіз необхідно повторити через 14 днів після завершення лікування ІПП.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

На сьогодні немає достатньої кількості даних щодо застосування препарату під час вагітності. Деяко більша кількість даних про застосування рацемічної суміші омепразолу в період вагітності свідчить про відсутність впливу на виникнення вроджених вад та фетотоксичного впливу. В дослідженнях езомепразолу у тварин не було виявлено прямого чи опосередкованого

шкідливого впливу на ембріональний/фетальний розвиток. У дослідженнях рацемічної суміші на тваринах не було виявлено прямого чи опосередкованого впливу на перебіг вагітності, пологи та постнатальний розвиток. Слід з обережністю призначати препарат вагітним жінкам.

Помірна кількість даних щодо вагітних жінок (від 300 до 1000 випадків вагітності) вказує на відсутність мальформативних ефектів або токсичного впливу езомепразолу на стан плода/здоров'я новонародженої дитини.

Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність прямої чи опосередкованої шкідливої дії препарату на репродуктивну функцію внаслідок його токсичного впливу.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко людини. Інформації про наслідки впливу езомепразолу на новонароджених/грудних дітей недостатньо. Езомепразол не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність

Результати досліджень рацемічної суміші омепразолу на тваринах вказують на відсутність впливу омепразолу на фертильність у разі перорального застосування препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Езомепразол чинить мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Зафіксовано такі побічні реакції, як запаморочення (нечасто) і нечіткість зору (рідко) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо такі розлади спостерігаються, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Езонекса® слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетки не можна розжовувати або подрібнювати.

Пацієнтам, які мають труднощі з ковтанням, можна рекомендувати розчинити таблетку у 100 мл негазованої води, розмішати до розпаду таблетки, після чого суспензію мікрогранул слід випити одразу або протягом 30 хвилин. Після наповнити склянку водою наполовину, розмішати залишки і випити. Не можна вживати ніякі інші рідини, оскільки вони можуть пошкодити кишковорозчинну оболонку. Мікрогранули не слід розжовувати або дрібнити.

Пацієнтам, які мають труднощі з ковтанням, можна ввести таблетку через назогастральний зонд, попередньо розчинивши її у половині склянки негазованої води. Дуже важливо, щоб шприц і зонд для цієї процедури були відповідними.

Введення препарату через назогастральний зонд:

1. Покласти таблетку у відповідний шприц і заповнити його приблизно 25 мл води та 5 мл

повітря. Для деяких зондів може знадобитися 50 мл води для запобігання утрудненню проходження таблетки через зонд.

2. Струшувати шприц протягом 2 хвилин, щоб таблетка розпалася.
3. Тримати шприц вертикально, наконечником догори, перевірити прохідність наконечника.
4. Прикласти шприц до зонда, утримуючи його вертикально.
5. Струсити шприц та перевернути його наконечником униз. Швидко ввести 5–10 мл рідини. Перевернути шприц після введення та знову струсити (шприц слід тримати вертикально, щоб не забити наконечник).
6. Перевернути шприц знову та ввести ще 5–10 мл рідини у зонд. Повторювати процедуру, поки шприц не стане пустим.
7. Для змивання будь-яких залишків препарату слід заповнити шприц 25 мл води та 5 мл повітря, струсити шприц, перевернути його та швидко ввести рідину. Для деяких зондів може знадобитися 50 мл води.

Дорослі

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- *лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту: 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів. Додаткові 4 тижні терапії рекомендуються пацієнтам, у яких езофагіт не був вилікуваний або зберігаються його симптоми.*
- *Довготривале лікування пацієнтів із вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидивів: 20 мг 1 раз на добу.*
- *Симптоматичне лікування ГЕРХ: 20 мг 1 раз на добу пацієнтам без езофагіту. Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами не вдалося досягти, пацієнту слід пройти додаткове обстеження. Після зникнення симптомів для їх подальшого контролю може бути достатнім застосування 20 мг 1 раз на добу. Для дорослих можна застосовувати режим «у разі потреби»: по 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які застосовували НПЗП та у яких існує ризик розвитку виразок шлунка або дванадцятипалої кишки, подальший контроль симптомів з використанням режиму «у разі потреби» не рекомендується.*

У комбінації з антибактеріальними засобами для ерадикації Helicobacter pylori, а також для:

- *лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої Helicobacter pylori, та*
- *запобігання рецидиву пептичних виразок у пацієнтів з виразками, зумовленими Helicobacter pylori: 20 мг лікарського засобу Езонекса® з 1 г амоксициліну та 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу протягом 7 днів.*

Пацієнти, які потребують тривалого застосування НПЗП:

- *лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням НПЗП: рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу, тривалість лікування – 4–8 тижнів;*
- *профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованих з лікуванням НПЗП, у пацієнтів групи ризику: рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу.*

Тривале лікування після внутрішньовенного застосування препарату для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок: по 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів після

внутрішньовенного застосування препарату для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок.

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона: 40 мг 2 рази на добу. Дозування слід підбирати індивідуально, тривалість лікування визначається клінічними показаннями. Відповідно до отриманих клінічних даних, у більшості пацієнтів контроль стану досягається при прийомі доз від 80 мг та 160 мг езомепразолу на добу. Якщо доза перевищує 80 мг на добу, її потрібно розподілити на два прийоми.

Пацієнти особливих груп

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібна. Через відсутність досвіду застосування лікарського засобу Езонекса® пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю таким хворим препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Не потребують корекції дози пацієнти зі слабкими та помірними порушеннями функції печінки. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня максимальна доза лікарського засобу Езонекса® не має перевищувати 20 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Педіатрична популяція

Діти віком до 12 років

Препарат не слід застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо такого застосування відсутні.

Діти віком від 12 років

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- *лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту:* 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів, пацієнтам із невилікуваним езофагітом або стійкими симптомами рекомендується додатково застосовувати препарат протягом 4 тижнів;

- *довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву:*

20 мг 1 раз на добу;

- *симптоматичне лікування ГЕРХ:* доза для пацієнтів без езофагіту становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами досягти не вдалося, пацієнту слід пройти додаткове обстеження. Після купірування симптомів подальшого контролю над ними можна досягти шляхом застосування препарату в дозі 20 мг 1 раз на добу.

Лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої Helicobacter pylori

При виборі відповідної комбінованої терапії слід враховувати офіційні загальнодержавні, регіональні та місцеві рекомендації щодо бактеріальної резистентності, тривалості лікування (зазвичай 7 днів, але іноді до 14 днів) та належного застосування антибактеріальних препаратів. Лікування повинно проводитися під наглядом фахівця.

Рекомендації щодо дозування препарату

Маса тіла	Дозування
30–40 кг	У комбінації з двома антибіотиками: Езонекса® 20 мг, амоксицилін 750 мг і кларитроміцин 7,5 мг/кг маси тіла - всі препарати застосовуються одночасно 2 рази на добу протягом одного тижня.
> 40 кг	У комбінації з двома антибіотиками: Езонекса® 20 мг, амоксицилін 1 г і кларитроміцин 500 мг - всі препарати застосовуються одночасно 2 рази на добу протягом одного тижня.

Діти

Препарат не слід застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо такого застосування відсутні.

Застосовують дітям віком від 12 років при таких показаннях:

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів звилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

У поєднанні з антибіотиками при лікуванні виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої Helicobacter pylori.

Передозування.

Дані щодо навмисного передозування обмежені. Шлунково-кишкові симптоми та слабкість описані після прийому 280 мг езомепразолу. Одноразова доза езомепразолу 80 мг не спричинить тяжких побічних ефектів. Спеціальний антидот невідомий.

Езомепразол значною мірою зв'язується з протеїнами плазми крові, тому гемодіаліз малоефективний. Лікування симптоматичне та загальне підтримуюче.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Серед тих побічних реакцій, які найчастіше зустрічаються під час проведення клінічних досліджень (а також у період післяреєстраційного застосування лікарського засобу),

відмічаються головний біль, біль у животі, діарея і нудота. Крім того, профіль безпеки застосування лікарського засобу є однаковим для різних лікарських форм лікарського засобу, показань для призначення лікування, вікових груп та популяцій пацієнтів. Дозозалежних побічних реакцій виявлено не було.

Перелік побічних реакцій

Нижче зазначені побічні реакції на езомепразол, виникнення яких реєстрували або підозрювали під час клінічних досліджень лікарського засобу та в післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Жодна з реакцій не виявилася дозозалежною.

Реакції наведено відповідно до частоти їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

З боку крові та лімфатичної системи

Рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи

Рідко: реакції гіперчутливості, такі як лихоманка, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок.

З боку обміну речовин і харчування

Нечасто: периферичні набряки.

Рідко: гіпонатріємія.

Частота невідома: гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»), тяжка гіпомагніємія може корелювати з гіпокальціємією. Гіпомагніємія також може бути пов'язана з гіпокаліємією.

З боку психіки

Нечасто: безсоння.

Рідко: збудження, депресія, сплутаність свідомості.

Дуже рідко: агресія, галюцинації.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення, парестезія, сонливість.

Рідко: порушення смаку.

З боку органів зору

Рідко: нечіткість зору.

З боку органів слуху та рівноваги

Нечасто: вертиго.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Рідко: бронхоспазм.

З боку травної системи

Часто: біль у животі, запор, діарея, здуття живота, нудота, блювання, залозисті поліпи дна шлунка (доброякісні).

Нечасто: сухість у роті.

Рідко: стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту.

Частота невідома: мікроскопічний коліт.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів

Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів.

Рідко: гепатит з або без жовтяниці.

Дуже рідко: печінкові реакції, включаючи печінкову недостатність, енцефалопатію у пацієнтів із захворюваннями печінки.

З боку шкіри і підшкірних тканин

Нечасто: дерматит, свербіж, кропив'янка, висипання.

Рідко: алопеція, фоточутливість.

Дуже рідко: мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, реакції на лікарський засіб з еозинofilією та системними симптомами (DRESS-синдром).

Частота невідома: підгострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини

Нечасто: перелом стегна, зап'ястя і хребта (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: артралгія, міалгія.

Дуже рідко: м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовидільної системи

Дуже рідко: інтерстиціальний нефрит, у деяких пацієнтів одночасно повідомлялося про ниркову недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Дуже рідко: гінекомастія.

Загальні розлади

Рідко: нездужання, підсилення потовиділення.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Езонекса® 40 мг: по 7 таблеток у блістерах. По 1, 2 або 4 блістери в пачці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Балканфарма Дупниця АТ, Болгарія).

Езонекса® 20 мг: по 7 таблеток у блістерах. По 2 або 4 блістери у пачці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Балканфарма Дупниця АТ, Болгарія).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.