ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕЗОМЕР

ESOMER

Склад:

діюча речовина: езомепразол;

1 таблетка містить езомепразолу магнію дигідрату 43,38 мг еквівалентно езомепразолу

40 мг;

допоміжні речовини: целюлози та маніту суміш (Avicel®), гліцерол моностеарат, маніт, метакрилатний сополімер (тип А), парафін, полівінілпіролідон, полісорбат 80, натрію стеарилфумарат, цукор сферичний, триетилцитрат;

плівкова оболонка: гіпромелоза, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), макрогол (ПЕГ 4000), тальк, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки гастрорезистентні.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки рожевого кольору, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою.

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 шлункового соку завдяки специфічно направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором протонного насоса в парієтальній клітині. R- та S-ізомери омепразолу мають однакову фармакодинамічну активність.

Езомепразол є слабкою основою, він концентрується та переходить в активну форму у висококислотному середовищі секреторних канальців парієтальної клітини, де він інгібує

фермент H K -АТФазу – протонний насос, а також пригнічує базальну та стимульовану секрецію кислоти.

Після перорального прийому 20 мг і 40 мг езомепразолу дія спостерігається 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 на 5-й день.

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

При використанні площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) як непрямого показника плазмової концентрації лікарського засобу у плазмі крові була продемонстрована залежність пригнічення секреції кислоти від експозиції препарату.

Терапевтичні ефекти пригнічення секреції соляної кислоти

Лікування рефлюкс-езофагіту езомепразолом 40 мг було успішним приблизно у 78 % 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 проведенні подальшої монотерапії антисекреторними препаратами для успішного загоєння виразки та усунення симптомів неускладненої виразки дванадцятипалої кишки.

Інші ефекти, пов'язані з пригніченням секреції соляної кислоти

У період застосування антисекреторних препаратів концентрація гастрину у плазмі крові збільшується у відповідь на зниження секреції кислоти. Хромогранін А (CgA) також підвищується у зв'язку зі зниженням шлункової кислотності. Через підвищення рівня CgA можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Згідно з опублікованими даними щонайменше за 5–14 днів до вимірювання рівня CgA необхідно припинити застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП). Це дозволить рівню CgA, який може бути хибно підвищеним після лікування ІПП, повернутися до діапазону нормальних значень. Можливо, збільшення кількості ECL-клітин пов'язано з підвищенням рівня гастрину у плазмі крові, що спостерігалося при довготривалому застосуванні езомепразолу як у дітей, так і у дорослих. Ці результати вважаються клінічно незначущими.

Були отримані повідомлення про деяке підвищення частоти утворення гландулярних кіст у шлунку при тривалому застосуванні антисекреторних препаратів. Ці явища є фізіологічним наслідком тривалого пригнічення секреції кислоти і мають доброякісний та оборотний характер.

Зниження кислотності шлункового соку внаслідок застосування будь-якого ІПП збільшує у шлунку кількість бактерій, зазвичай наявних у гастроінтестинальному тракті. Лікування ІПП може призводити до незначного підвищення ризику гастроінтестинальної інфекції, що спричинена, наприклад, *Salmonella* або *Campylobacter*, та у госпіталізованих хворих, інфікованих, можливо, *Clostridium difficile*.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Езомепразол є нестійким у кислому середовищі, тому його застосовують перорально у вигляді гранул, вкритих кишковорозчинною оболонкою. *In vivo* перетворення в R-ізомер є незначним. Абсорбція езомепразолу відбувається швидко, максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 1–2 години після прийому дози лікарського засобу. Абсолютна біодоступність становить 64 % після застосування одноразової дози 40 мг і зростає до 89 % після повторного прийому 1 раз на добу. Для 20 мг езомепразолу відповідні значення становлять 50 % і 68 %.

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

Розподіл

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.

Метаболізм

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

Виведення

Параметри, наведені нижче, головним чином відображають фармакокінетику в осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (екстенсивних метаболізаторів).

Загальний кліренс плазми крові становить приблизно 17 л/годину після застосування одноразової дози та приблизно 9 л/годину після повторного прийому. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1,3 години при систематичному прийомі дози 1 раз на добу. Езомепразол повністю виводиться із плазми крові між прийомами доз без тенденції до кумуляції при прийомі 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, інші – з фекаліями. Менше 1 % початкової лікарської речовини виявляється у сечі.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика езомепразолу вивчалась у дозах до 40 мг 2 рази на добу. AUC збільшується при повторному застосуванні езомепразолу. Це підвищення є дозозалежним і призводить до більш ніж пропорційного до дози збільшення AUC після повторного застосування. Ця залежність від часу та дози зумовлена зниженням метаболізму першого проходження та системного кліренсу, ймовірно, спричиненого інгібуванням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфоновим метаболітом.

Особливі групи пацієнтів

Повільні метаболізатори

Приблизно 2,9 ± 1,5 % населення не має функціонального ферменту CYP2C19 (їх називають повільними метаболізаторами). У цих осіб метаболізм езомепразолу здебільшого здійснюється CYP3A4. Після повторного прийому 1 раз на добу 40 мг езомепразолу середнє значення AUC у слабких метаболізаторів приблизно на 100 % вище, ніж в осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня максимальна концентрація у плазмі крові збільшується приблизно на 60 %. Ці результати не мають жодного впливу на дозування езомепразолу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

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 під час прийому препарату 1 раз на добу.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Досліджень з участю даної категорії пацієнтів не проводили. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, а не головної початкової сполуки, змін метаболізму у хворих із порушеннями функції нирок не очікується.

Пацієнти літнього віку

Метаболізм езомепразолу не зазнає суттєвих змін у пацієнтів літнього віку (віком від 71 до 80 років).

Педіатричні пацієнти

Після багаторазового застосування 20 мг та 40 мг езомепразолу AUC та час досягнення максимальної концентрації препарату у плазмі крові (t_{max}) у дітей віком 12–18 років були такими ж, як у дорослих.

Гендерні особливості

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі:

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту.

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

Лікування синдрому Золлінгера — Еллісона.

Діти віком від 12 років:

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до езомепразолу, заміщених бензимідазолів або до інших компонентів препарату. Протипоказане одночасне застосування з 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

Варфарин

У разі застосування 40 мг езомепразолу пацієнтам, які приймали варфарин, час коагуляції був у межах норми. Однак після широкого впровадження препарату у медичну практику було декілька повідомлень про клінічно значуще збільшення індексу міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО) під час супутнього застосування цих лікарських засобів, тому при одночасному застосуванні езомепразолу та варфарину (або інших кумаринових дериватів) слід контролювати показники коагуляції на початку та після закінчення спільного застосування езомепразолу на тлі терапії варфарином чи іншими похідними кумарину.

Вориконазол

Омепразол, як і езомепразол, діє як інгібітор CYP 2C19. Одночасне застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) призводило до збільшення C_{max} та AUC вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

Діазепам

Одночасне застосування 30 мг езомепразолу призводить до зниження кліренсу діазепаму, субстрату CYP2C19, на 45 %.

Інгібітори протеази

Відзначалася взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази (антиретровірусними препаратами). Клінічна значущість та механізми таких взаємодій не завжди відомі. Підвищення шлункового pH протягом періоду застосування омепразолу може змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інші механізми взаємодії, можливо, пов’язані з

пригніченням CYP 2C19. У разі застосування деяких антиретровірусних засобів, таких як атазанавір та нелфінавір, зафіксовано зниження рівня останніх у сироватці крові при одночасному застосуванні з омепразолом. Через це супутнє застосування омепразолу та таких препаратів, як атазанавір та нелфінавір, не рекомендується. Застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) разом з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спричиняло суттєве послаблення дії атазанавіру (зменшення приблизно на 75 % AUC, C_{max}, C_{min} (мінімальної концентрації у плазмі крові)). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на експозицію атазанавіру. При супутньому застосуванні омепразолу (20 мг на добу) з атазанавіром 400 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців відмічалося зниження експозиції атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з експозицією, зафіксованою 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 %.

Зважаючи на подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу, не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром. Одночасне застосування езомепразолу з нелфінавіром протипоказане.

Для саквінавіру (з одночасним прийомом ритонавіру) повідомлялося про підвищення рівня у сироватці крові (80-100 %) у разі одночасного лікування омепразолом (40 мг 1 раз на добу). Лікування омепразолом у дозі 20 мг 1 раз на добу не впливало на експозицію дарунавіру (при одночасному застосуванні ритонавіру) та ампренавіру (з одночасним прийомом ритонавіру). Лікування езомепразолом 20 мг 1 раз на добу не впливало на експозицію ампренавіру (з одночасним прийомом ритонавіру та без нього). Лікування омепразолом 40 мг 1 раз на добу не впливало на експозицію лопінавіру (з одночасним прийомом ритонавіру).

Клопідогрель

У здорових добровольців відзначалася фармакокінетична/фармакодинамічна (ФК/ФД) взаємодія між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг/добова підтримуюча доза 75 мг) та езомепразолом (40 мг на добу перорально), що призводила до зменшення експозиції активного метаболіту клопідогрелю у середньому на 40 % та зменшення максимальної інгібуючої активності (АДФ-індукованої) щодо агрегації тромбоцитів у середньому на 14 %.

У дослідженні за участю здорових добровольців, у якому вивчали застосування клопідогрелю разом із комбінацією 20 мг езомепразолу та 81 мг ацетилсаліцилової кислоти порівняно з клопідогрелем у монорежимі, відзначали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на 40 %. Проте максимальна інгібуюча активність (АДФ-індукована) щодо агрегації тромбоцитів у цих осіб була однаковою у групах, де приймали клопідогрель окремо та клопідогрель комбінація (езомепразол ацетилсаліцилова кислота).

Низка обсерваційних та клінічних досліджень щодо ФК/ФД взаємодії продемонструвала суперечливі результати щодо того, чи підвищується ризик основних серцево-судинних явищ, якщо пацієнт отримує клопідогрель разом із езомепразолом. Як застереження, рекомендується уникати одночасного застосування клопідогрелю з езомепразолом.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19

Езомепразол інгібує CYP2C19 – головний фермент, який метаболізує езомепразол. Тому при

застосуванні езомепразолу в комбінації з препаратами, які метаболізуються CYP2C19 (такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн), концентрація цих препаратів у плазмі крові може бути підвищена, тому може бути необхідним зменшення їх дози. Цю обставину слід враховувати, особливо при призначенні езомепразолу в режимі «за потреби».

Лікарські засоби, абсорбція яких залежить від pH

Знижена кислотність шлункового соку при застосуванні езомепразолу може збільшити або зменшити абсорбцію лікарських речовин, якщо їх абсорбція залежить від кислотності шлункового соку.

Як і щодо інших препаратів, що зменшують внутрішньошлункову кислотність, абсорбція таких препаратів як кетоконазол, ітраконазол, а також ерлотиніб може зменшуватися, тоді як всмоктування таких препаратів як дигоксин може підвищуватися під час лікування езомепразолом. Одночасне застосування омепразолу (20 мг на добу) та дигоксину у здорових добровольців підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % (у двох із десяти осіб – до 30 %). Про дигоксинову токсичність повідомлялося рідко. Але незважаючи на це, необхідно дотримуватися обережності при застосуванні езомепразолу у високих дозах пацієнтам літнього віку. Слід здійснювати посилений терапевтичний лікарський моніторинг дигоксину.

Метотрексат

Повідомлялося про підвищення рівня метотрексату у крові у деяких пацієнтів при одночасному прийомі з ІПП. У разі необхідності введення метотрексату у високих дозах слід розглянути питання про тимчасову відміну езомепразолу.

Такролімус

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялося про підвищення рівня такролімусу у плазмі крові. У разі застосування даної комбінації слід здійснювати моніторинг функцій нирок (кліренс креатиніну), ретельний моніторинг рівня такролімусу у плазмі крові та у разі необхідності здійснити корекцію його дози.

Цизаприд

У здорових добровольців одночасне застосування 40 мг езомепразолу з цизапридом призводило до збільшення AUC на 32 % та збільшення періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) на 31 %, але не відбувалося помітного збільшення пікового рівня цизаприду у плазмі крові. Помірно пролонгований інтервал QT спостерігався після прийому цизаприду окремо і не збільшувався при подальшому застосуванні цизаприду у комбінації з езомепразолом (див. також розділ «Особливості застосування»).

Цилостазол

Омепразол, як і езомепразол, діє як інгібітор CYP 2C19. Застосування омепразолу в дозі 40 мг здоровими добровольцями під час перехресного дослідження призводило до збільшення C_{max} та AUC для цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а для одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.

Фенітоїн

Одночасне застосування 40 мг езомепразолу призводить до збільшення мінімального рівня фенітоїну у плазмі крові на 13 % у хворих на епілепсію. Рекомендується контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі крові при призначенні або відміні терапії езомепразолом.

Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

Амоксицилін і хінідин

Зафіксовано, що езомепразол не чинив клінічно значущого впливу на фармакокінетику амоксициліну або хінідину.

Напроксен або рофекоксиб

Протягом короткочасних досліджень супутнього застосування езомепразолу з напроксеном або рофекоксибом жодної фармакокінетичної взаємодії помічено не було.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

Лікарські засоби, що інгібують CYP2C19, CYP3A4 або обидва ферменти

Езомепразол метаболізується CYP2C19 і CYP3A4. Одночасне застосування езомепразолу та інгібітора CYP3A4 кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) призводило до збільшення AUC езомепразолу вдвічі.

Одночасне застосування езомепразолу та комбінованого інгібітора CYP2C19 та CYP3A4 може призвести до збільшення AUC езомепразолу більш ніж удвічі. Вориконазол (інгібітор CYP2C19 та CYP3A4) призводив до підвищення AUC омепразолу на 280 %. У таких ситуаціях корекція дози езомепразолу не потрібна. Але корекцію дози слід проводити пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю або у випадку призначення довготривалого лікування.

Лікарські засоби, що індукують CYP2C19, CYP3A4 або обидва ферменти

Препарати, що індукують CYP2C19, CYP3A4 або обидва ферменти (такі як рифампіцин чи трава звіробою), можуть призводити до зниження рівня езомепразолу у плазмі крові шляхом прискорення його метаболізму.

Діти. Дослідження лікарської взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

У разі наявності тривожних симптомів (виражене безпричинне зменшення маси тіла, періодичне блювання, дисфагія, гематемезис або мелена) та у разі, коли виразка шлунка підозрюється або наявна, потрібно виключити злоякісність, оскільки застосування езомепразолу може змінити симптоми та відстрочити встановлення правильного діагнозу.

Тривале застосування

Пацієнтам, які застосовують препарат протягом тривалого часу (особливо більше року), слід

знаходитися під регулярним наглядом.

Лікування «за потреби»

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

Ерадикація Helicobacter pylori

При призначенні езомепразолу для ерадикації *Helicobacter pylori* слід врахувати можливість лікарських взаємодій між усіма компонентами потрійної терапії. Кларитроміцин є потужним інгібітором CYP3A4, тому при призначенні потрійної терапії пацієнтам, які отримують інші лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP3A4 (наприклад, цизаприд), необхідно враховувати можливі протипоказання і взаємодію кларитроміцину з цими лікарськими засобами.

Шлунково-кишкові інфекції

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

Засвоєння вітаміну B_{12}

Застосування езомепразолу, як і всіх лікарських засобів, що інгібують секрецію кислоти, може призвести до зменшення всмоктування вітаміну B_{12} (ціанокобаламіну) у зв'язку з гіпо- або ахлоргідрією. Це слід враховувати пацієнтам зі зниженими запасами вітаміну B_{12} в організмі або факторами ризику зменшення всмоктування вітаміну B_{12} протягом довготривалої терапії.

Гіпомагніємія

Під час застосування ІПП (у тому числі езомепразолу) повідомлялося про випадки тяжкої гіпомагніємії у пацієнтів, які їх застосовували щонайменше протягом 3 місяців, а в більшості випадків – протягом року. Можливі такі серйозні прояви гіпомагніємії, як підвищена втомлюваність, тетанії, делірій, судоми, запаморочення і шлуночкова аритмія. При цьому вони можуть починатися зненацька та непомітно та їх можна пропустити. Гіпомагніємія усувалась після проведення замісної терапії магнієм та припинення застосування ІПП. Пацієнтам, яким передбачається проведення тривалого курсу лікування або які приймають ІПП з дигоксином або лікарськими засобами, що можуть спричинити гіпомагніємію (наприклад, із діуретиками), перед початком лікування ІПП і періодично під час лікування слід здійснювати моніторинг рівня магнію у плазмі крові.

Ризик перелому

Застосування ІПП, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу (> 1 року), може помірно збільшити ризик перелому стегна, зап'ястка або хребта, переважно у пацієнтів літнього віку або при наявності інших відповідних факторів ризику. Дані, отримані у процесі обсерваційних досліджень, свідчать про те, що ІПП можуть збільшити загальний ризик переломів на 10–40 %. Деякі випадки переломів можуть бути пов'язані з іншими факторами

ризику. Пацієнтам із ризиком остеопорозу слід проходити обстеження та отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій, а також їм слід забезпечити надходження вітаміну D та кальцію в необхідній кількості.

Підгострий шкірний червоний вовчак (ПШЧВ)

При застосуванні ІПП випадки ПШЧВ були дуже рідкі. У разі появи уражень, особливо на відкритих ділянках шкіри і якщо вони супроводжуються артралгією, пацієнт повинен негайно звернутися за медичною допомогою, а медичний працівник повинен розглянути питання про припинення прийому лікарського засобу Езомер. Розвиток ПШЧВ після лікування одним з ІПП збільшує ризик появи ПШЧВ при застосуванні інших ІПП.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Одночасне застосування езомепразолу та атазанавіру не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінації атазанавіру з ІПП уникнути неможливо, рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта в умовах стаціонару, а також підвищення дози атазанавіру до 400 мг з 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

Езомепразол є інгібітором CYP2C19. Тому на початку або наприкінці лікування езомепразолом слід розглядати потенційно можливі взаємодії з препаратами, які метаболізуються CYP2C19. Спостерігається взаємодія між клопідогрелем та езомепразолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значущість цієї взаємодії не визначена. Як запобіжний захід рекомендується уникати одночасного застосування даної комбінації.

Призначаючи езомепразол для застосування в режимі «за потребою», у зв’язку з коливаннями концентрації езомепразолу в плазмі крові слід враховувати наслідки взаємодії лікарського засобу Езомер з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серйозні шкірні побічні реакції (SCARs)

Про серйозні шкірні побічні реакції (SCAR), такі як мультиформна еритема (EM), синдром Стівенса-Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN) і реакція на лікарські засоби з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя, дуже рідко повідомлялося у зв’язку з лікуванням езомепразолом.

Пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми тяжкої шкірної реакції EM/SJS/TEN/DRESS і необхідність негайно звернутися за медичною допомогою до свого лікаря при появі будь-яких характерних ознак або симптомів.

Застосування езомепразолу слід негайно припинити при появі ознак і симптомів серйозних шкірних реакцій та за потреби надати додаткову медичну допомогу/ретельний моніторинг.

Пацієнтам з EM/SJS/TEN/DRESS не слід проводити повторну провокацію.

Сахароза

Даний лікарський засіб містить сахарозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або сахарозо-ізомальтазною недостатністю не

слід приймати цей препарат.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Через підвищення рівня CgA можливий вплив на результати лабораторних досліджень щодо виявлення нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування езомепразолом потрібно припинити щонайменше за 5 днів до вимірювання рівня CgA (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо після першого визначення рівень CgA та гастрину не повернувся до референтного діапазону, аналіз необхідно повторити через 14 днів після завершення лікування ІПП.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично «не містить натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічні дані щодо застосування езомепразолу для лікування вагітних обмежені. Результати, отримані у процесі епідеміологічних досліджень великої кількості вагітних жінок, які приймали рацемічну суміш омепразолу, вказують на відсутність мальформативного (порушення розвитку плода) та фетотоксичного ефектів. Дослідження езомепразолу на тваринах не показали прямого або опосередкованого негативного впливу на розвиток ембріона/плода. Дослідження рацемічної суміші на тваринах не продемонстрували прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, пологи і постнатальний розвиток. Препарат призначати у період вагітності з обережністю. Помірна кількість даних щодо вагітних жінок (від 300 до 1000 випадків вагітності) свідчить про відсутність ризику вроджених вад розвитку або токсичного впливу езомепразолу на стан плода/здоров’я новонародженої дитини.

Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність прямої чи опосередкованої шкідливої дії лікарського засобу на репродуктивну функцію за рахунок його токсичного впливу.

Період годування груддю

Не було проведено досліджень з участю жінок, які годують груддю. Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко. Недостатньо інформації щодо впливу езомепразолу на новонароджених/немовлят. Тому езомепразол не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження рацемічної суміші омепразолу на тваринах у разі перорального введення не продемонстрували впливу на фертильність.

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. Повідомляється про 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.

Дорослі

Гастроезофагеальна 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 лікарський засіб протягом 4 тижнів.

Тривале лікування після внутрішньовенного застосування лікарського засобу для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок:

40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів після внутрішньовенного застосування лікарського засобу для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок.

Лікування синдрому Золлінгера — Еллісона

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Езомер становить 40 мг 2 рази на добу.

Далі дозу лікарського засобу коригують індивідуально; лікування триває так довго, як цього вимагають клінічні показання. Виходячи з наявних клінічних даних, у більшості пацієнтів контроль стану може бути досягнутий при дозах від 80 мг до 160 мг езомепразолу на добу. Якщо дози перевищують 80 мг на добу, дозу слід розділити і застосовувати 2 рази на добу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Пацієнтам із порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна. Через обмеженість досвіду застосування лікарського засобу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю при лікуванні таких пацієнтів слід дотримуватися обережності (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Максимальна доза езомепразолу для пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не повинна перевищувати 20 мг* (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Застосовувати препарати езомепразолу у відповідному дозуванні.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Діти

Діти віком від 12 років

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

- Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту:

40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

Пацієнтам з невилікуваним езофагітом або стійкими симптомами рекомендується додатково застосовувати лікарський засіб протягом 4 тижнів.

Діти віком до 12 років

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

Спосіб застосування

Таблетку слід ковтати цілою, запиваючи рідиною. Таблетки не слід розжовувати або подрібнювати.

Для пацієнтів, які відчувають труднощі при ковтанні, таблетки можна також розчинити у половині склянки негазованої води. Не слід застосувати інші рідини, оскільки вони можуть розчинити кишковорозчинну оболонку. Розмішати до розчинення таблеток, після чого суспензію гранул слід випити відразу або протягом 30 хвилин. Наповнити склянку водою наполовину, розмішати залишки і випити. Не слід розжовувати або подрібнювати гранули.

Для пацієнтів, які не можуть ковтати, таблетки слід розчинити в негазованій воді і ввести через шлунковий зонд. Важливо ретельно перевірити придатність обраного шприца та зонда. Інструкції щодо підготовки та введення лікарського засобу через зонд наведені нижче.

Введення лікарського засобу через шлунковий зонд

1. Помістити таблетку у відповідний шприц і набрати у шприц приблизно 25 мл води та приблизно 5 мл повітря. Для деяких зондів може бути потрібне розведення лікарського засобу в 50 мл води, щоб уникнути забивання зонда гранулами таблетки.

2. Одразу ж струсити шприц протягом приблизно 2 хвилин для розчинення таблетки.

3. Тримати шприц наконечником вгору і переконатися у тому, що наконечник не засмітився.

4. Під’єднати шприц до зонда, продовжуючи утримувати шприц спрямованим вгору.

5. Струсити шприц та перевернути його наконечником донизу. Негайно ввести 5–10 мл розчиненого лікарського засобу у зонд. Після введення повернути шприц у попереднє положення і струснути (шприц потрібно утримувати наконечником вгору для уникнення засмічення наконечника).

6. Перевернути шприц наконечником вниз і ввести ще 5–10 мл лікарського засобу в зонд. Повторити цю процедуру до повного випорожнення шприца.

7. Набрати у шприц 25 мл води і 5 мл повітря та повторити пункт 5, якщо потрібно, щоб змити осад, що лишився у шприці. Для деяких зондів у разі необхідності потрібно набирати 50 мл води.

Діти.

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

Застосовують дітям віком від 12 років при таких показаннях:

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту.

Передозування.

Дані щодо передозування обмежені. Шлунково-кишкові симптоми та слабкість описані після прийому 280 мг езомепразолу. Одноразова доза езомепразолу 80 мг не спричиняє негативних наслідків. Специфічний антидот невідомий. Езомепразол значною мірою зв’язується з протеїнами плазми крові, тому не діалізується.

Лікування: симптоматична та загальна підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Побічні реакції, які найчастіше зустрічаються під час проведення клінічних досліджень, а також у період післяреєстраційного застосування лікарського засобу: 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.

Під час клінічних досліджень та після впровадження езомепразолу у широку медичну практику повідомлялося про наведені нижче побічні реакції. Не було виявлено дозозалежних ефектів. Побічні реакції класифікують залежно від частоти виникнення: дуже часто (> 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних).

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія;

дуже рідко: агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості, включаючи гарячку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції/шок.

З боку обміну речовин і харчування:

нечасто: периферичні набряки;

рідко: гіпонатріємія;

частота невідома: гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»); тяжка гіпомагніємія може призвести до гіпокальціємії; гіпомагніємія також може бути пов’язана з гіпокаліємією.

Порушення 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 лабіринтні порушення:

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 гепатобіліарної системи:

нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів;

рідко: гепатит з або без жовтяниці;

дуже рідко: печінкові реакції, включаючи печінкову недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з уже наявними захворюваннями печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

нечасто: дерматит, свербіж, кропив’янка, висипання;

рідко: алопеція, фоточутливість;

дуже рідко: тяжкі шкірні реакції, включаючи мультиформну еритему, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (TEN), реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS);

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

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:

нечасто: перелом стегна, зап’ястка або 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, посилення 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.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері. По 2 або по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

ПЕРРЕРІ ФАРМАЧЕУТІЧІ СРЛ/

PERRERY FARMACEUTICI SRL.

Місцезнаходження заявника.

Корсо Сан Лорензо, 1, 37026 Пескантіна (VR), Італія/

Corso San Lorenzo, 1, 37026 Pescantina (VR), Italy.

Виробник.

ЛАМП САН ПРОСПЕРО С.П.А./

LAMP SAN PROSPERO S.P.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віа Делла Пасе, 25/А, 41030 Сан Просперо (МО), Італія/

Via Della Pace, 25/A, 41030 San Prospero (MO), Italy.