ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕЗОНЕКСА®

(ESONEXA)

Склад:

діюча речовина: езомепразол;

1 флакон містить езомепразолу натрію 42,5 мг, що еквівалентно езомепразолу 40 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін’єкцій та інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: пористий ліофілізований порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при розладах кислотності. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи.

Код АТХ А02В С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, що пригнічує секрецію кислоти шлункового соку завдяки специфічному направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором протонної помпи парієтальних клітин. І R-, і S-ізомери омепразолу мають подібну фармакологічну активність.

Місце та механізм дії

Езомепразол являє собою слабку основу, що концентрується та перетворюється на активну форму у сильно кислому середовищі секреторних канальців парієтальних клітин, де інгібує

фермент H K -АТФ-азу – протонну помпу – та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.

Вплив на секрецію шлункового соку

Через 5 днів перорального прийому по 20 мг та 40 мг езомепразолу рівень pH шлунка вище 4 зберігався відповідно в середньому 13 годин та 17 годин відповідно протягом 24-годинного інтервалу у пацієнтів із симптоматичною ГЕРХ (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба). Ефект подібний як при пероральному, так і при внутрішньовенному застосуванні.

За допомогою AUC як опосередкованого параметра концентрації препарату у плазмі крові було продемонстровано зв'язок між пригніченням секреції кислоти та експозицією після перорального застосування езомепразолу.

При внутрішньовенному введенні езомепразолу здоровим добровольцям у дозі 80 мг у вигляді болюсної інфузії тривалістю 30 хвилин із подальшим застосуванням препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 8 мг/год тривалістю 23,5 години рівень pH шлунка вище 4 та вище 6 зберігався відповідно в середньому 21 годину та 11–13 годин відповідно протягом 24-годинного інтервалу.

Терапевтичний ефект пригнічення секреції кислоти

При пероральному застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг приблизно 78 % пацієнтів із рефлюксним езофагітом одужують через 4 тижні, 93 % – через 8 тижнів лікування.

У рандомізованому подвійно сліпому плацебоконтрольованому клінічному дослідженні пацієнтів із ендоскопічно доведеною пептичною виразкою класу Ia, Iб, IIa чи IIб (9 %, 43 %, 38 % та 10 % відповідно) за Форрестом рандомізували до груп застосування езомепразолу у вигляді розчину 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/год або плацебо протягом 72 годин. Після початкового 72-годинного періоду всіх пацієнтів переводили на відкритий пероральний прийом езомепразолу у дозі 40 мг протягом 27 днів для пригнічення кислотної секреції. Частота повторної кровотечі протягом 3 діб становила 5,9 % у групі прийому езомепразолу та 10,3 % у групі плацебо. Через 30 днів після терапії частота повторних кровотеч у групі прийому езомепразолу і плацебо становила відповідно 7,7 % і 13,6 %

Інші ефекти, пов'язані із пригніченням секреції кислоти

У період лікування антисекреторними препаратами рівні гастрину у сироватці зростають у відповідь на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну A (CgA) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку. Через підвищення рівня CgA можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Опубліковані дані свідчать про те, що лікування інгібіторами протонної помпи слід припинити протягом періоду від 5 днів до 2 тижнів до вимірювань рівня CgA для того, щоб рівень CgA нормалізувався, оскільки цей показник може бути підвищений після лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП).

Підвищення кількості ентерохромафіноподібних клітин, можливо пов'язане зі збільшенням рівня гастрину, спостерігалося у деяких пацієнтів у період довготривалого лікування

пероральним езомепразолом.

На фоні довготривалого лікування пероральними антисекреторними препаратами відзначалося деяке зростання частоти утворення шлункових гландулярних кіст. Ці зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку, мають доброякісну та оборотну природу.

Зменшення кислотності шлункового соку із будь-яких причин, у тому числі внаслідок застосування ІПП, призводить до збільшення у шлунку кількості бактерій, що зазвичай присутні у шлунково-кишковому тракті. Лікування ІПП дещо збільшує ризик шлунково-кишкових інфекцій, зумовлених, наприклад, *Salmonella* та *Campylobacter*, а у госпіталізованих пацієнтів, – можливо, також *Clostridium difficile*.

Діти

У плацебоконтрольованому дослідженні (98 хворих віком від 1 до 11 місяців) оцінювались ефективність та безпека застосування препарату в пацієнтів із ознаками та симптомами ГЕРХ. Езомепразол 1 мг/кг один раз на добу вводили перорально протягом 2 тижнів (відкрита фаза), а 80 пацієнтів було включено протягом 4 додаткових тижнів (подвійно сліпа фаза відміни лікування). Не спостерігалося суттєвої різниці між езомепразолом та плацебо стосовно досягнення первинної кінцевої точки та припинення лікування через погіршення симптомів.

У плацебоконтрольованому дослідженні (52 пацієнти віком < 1 місяця) оцінювали ефективність та безпеку препарату в пацієнтів із ГЕРХ. Езомепразол 0,5 мг/кг один раз на добу вводили перорально протягом мінімум 10 днів. Не було суттєвої різниці між езомепразолом та плацебо стосовно первинної кінцевої точки зміни кількості випадків симптомів ГЕРХ у порівнянні з вихідним рівнем.

Результати, отримані в ході досліджень за участю пацієнтів дитячого віку, показують, що дози езомепразолу 0,5 мг/кг і 1,0 мг/кг у немовлят віком < 1 місяця і 1–11 місяців відповідно знижують середній відсоток часу, коли внутрішньостравохідний рівень pH < 4.

Профіль безпеки застосування препарату виявився подібним до того, що спостерігався у дорослих.

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

Фармакокінетика.

Розподіл

Уявний об’єм розподілу у рівноважному стані у здорових добровольців становить приблизно 0,22 л/кг маси тіла. Езомепразол на 97 % зв’язується із білками плазми крові.

Метаболізм та виведення

Езомепразол повністю метаболізується системою цитохрому P450 (CYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфного CYP2C19, що відповідає за утворення

гідрокси- та десметилметаболітів езомепразолу. Решта метаболізму забезпечується іншою специфічною ізоформою, CYP3A4, що відповідає за утворення езомепразолу сульфону, основного метаболіту у плазмі крові.

Нижченаведені параметри відображають переважно фармакокінетику у осіб із функціональним CYP2C19 ферментом, тобто швидких метаболізаторів.

Загальний плазмовий кліренс становить приблизно 17 л/год після разової дози та приблизно 9 л/год після повторного застосування. Період напіввиведення препарату із плазми становить приблизно 1,3 години при повторному застосуванні один раз на добу.

Загальна експозиція (AUC) зростає при повторному застосуванні езомепразолу. Це зростання залежить від дози та призводить до утворення нелінійної залежності між дозою та AUC після повторного застосування. Така залежність від часу та дози зумовлена зниженням пресистемного метаболізму та системного кліренсу, спричиненого, ймовірно, пригніченням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфоновим метаболітом.

Езомепразол повністю виводиться із плазми між прийомами, і тенденції до його накопичення в організмі при застосуванні один раз на добу не спостерігається.

При повторному застосуванні препарату в дозах 40 мг у вигляді внутрішньовенних ін’єкцій середня максимальна концентрація його у плазмі становить приблизно 13,6 мкмоль/л. Середня максимальна плазмова концентрація після відповідних пероральних доз становить приблизно 4,6 мкмоль/л. Менше зростання (приблизно на 30 %) загальної експозиції відзначається при внутрішньовенному застосуванні порівняно із пероральним прийомом. Спостерігається лінійне дозозалежне зростання експозиції при введенні езомепразолу у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 30 хвилин (у дозі 40 мг, 80 мг або 120 мг) із подальшим його введенням у вигляді тривалої інфузії (зі швидкістю 4 мг/год або 8 мг/год) протягом 23,5 години.

Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію шлункового соку. Майже 80 % пероральної дози езомепразолу виводиться у вигляді метаболітів із сечею, решта – із калом. Менше 1 % вихідної сполуки виводиться із сечею.

Пацієнти особливих груп

Повільні метаболізатори

Приблизно 2,9 ± 1,5 % населення не має функціонального ферменту CYP2C19 і називається повільними метаболізаторами. У цих осіб метаболізм езомепразолу, ймовірно, каталізується переважним чином CYP3A4. Після багаторазового перорального прийому езомепразолу у дозі 40 мг один раз на добу середня загальна експозиція була приблизно на 100 % вищою у повільних метаболізаторів, ніж у осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня максимальна концентрація у плазмі була підвищена приблизно на 60 %. Подібні відмінності спостерігалися і при внутрішньовенному введенні езомепразолу. Ці дані не вимагають змін у дозуванні езомепразолу.

Пацієнти літнього віку

Метаболізм езомепразолу незначним чином змінюється у літніх осіб (71–80 років).

Стать

Після одноразового перорального прийому езомепразолу у дозі 40 мг середня загальна

експозиція у жінок приблизно на 30 % вища, ніж у чоловіків. Залежної від статі різниці не відзначається при повторному застосуванні препарату один раз на добу. Подібні відмінності спостерігалися при внутрішньовенному застосуванні езомепразолу. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.

Порушення функції печінки

Метаболізм езомепразолу у пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може змінюватися. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки швидкість метаболізму знижується, внаслідок чого загальна експозиція езомепразолу зростає вдвічі. Тому пацієнтам із ГЕРХ та тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. У разі виразки, що кровоточить, та тяжких порушень функції печінки після введення початкової болюсної дози 80 мг введення препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю максимум 4 мг/год протягом 71,5 години може бути достатнім. Езомепразол або його основні метаболіти не виявляють тенденції до накопичення при застосуванні один раз на добу.

Порушення функції нирок

Не проводилося досліджень за участю пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, але не за виведення основної сполуки, змін метаболізму не очікується у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Діти

У рандомізованому відкритому міжнародному дослідженні багатократних доз езомепразол застосовували шляхом 3-хвилинної внутрішньовенної ін’єкції один раз на добу протягом 4 днів. Всього в дослідження було залучено 59 дітей віком від 0 до 18 років, 50 з яких (7 дітей віком від 1 до 5 років) завершили дослідження. За результатами дослідження було оцінено фармакокінетику езомепразолу.

У таблиці 1 представлено результати системного впливу езомепразолу після внутрішньовенного застосування шляхом ін’єкції тривалістю 3 хвилини у педіатричних пацієнтів та дорослих здорових добровольців. Значення в таблиці 1 представлено у вигляді геометричних середніх (діапазону). Дозу 20 мг для дорослих застосовували шляхом інфузії тривалістю 30 хвилин. Максимальну рівноважну концентрацію препарату в плазмі крові ($C_{ss,\ max}$) оцінювали через 5 хвилин після введення дози у дітей у всіх вікових групах, а у дорослих пацієнтів — через 7 хвилин після введення дози 40 мг і по закінченню інфузії у дозі 20 мг.

Таблиця 1

Вікова група	Дозова група	AUC (мкмоль´г/л)	$C_{ss,\ max}$ (мкмоль/л)
0–1 місяць*	0,5 мг/кг (n = 6)	7,5 (4,5–20,5)	3,7 (2,7–5,8)
1–11 місяців*	1,0 мг/кг (n = 6)	10,5 (4,5–22,5)	8,7 (4,5–14,0)
1–5 років	10 мг (n = 7)	7,9 (2,9–16,6)	9,4 (4,4–17,2)
6–11 років	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 років	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)
Дорослі	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)

* Вікова група від 0 до 1 місяця включала пацієнтів зі скоригованими віком (сума внутрішньоутробного віку та віку після народження у повних тижнях) ≥ 32 повних тижнів та < 44 повних тижнів. Вікова група від 1 до 11 місяців включала пацієнтів зі скоригованим віком ≥ 44 повних тижнів.

** Два пацієнти були виключені: один, найімовірніше, у зв'язку зі зниженою активністю ізоферменту CYP2C19, другий — у зв'язку із супутнім застосуванням інгібітора ізоферменту CYP3A4.

Згідно з побудованою моделлю, $C_{ss,\ max}$ після внутрішньовенного введення езомепразолу шляхом 10-хвилинної, 20-хвилинної та 30-хвилинної інфузії зменшиться в середньому на 37–49 %, 54–66 % та 61–72 % відповідно у всіх вікових групах та групах дозування у порівнянні зі значенням $C_{ss,\ max}$ після 3-хвилинної ін'єкції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

- Антисекреторна терапія, у разі коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад:

- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу;

- лікування виразок шлунка, пов'язаних з терапією нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);

- попередження виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних з терапією НПЗЗ, у пацієнтів, які входять до групи ризику.

- Короткотривале підтримання гемостазу та профілактика повторної кровотечі у пацієнтів після ендоскопічного лікування гострої кровотечі внаслідок виразки шлунка або дванадцятипалої кишки.

Діти віком від 1 до 18 років

- Антисекреторна терапія, у разі коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад:

гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у пацієнтів з ерозивним рефлюксним езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини езомепразолу, інших заміщених бензимідазолів або будь-якої із допоміжних речовин цього лікарського засобу.

Езомепразол не слід застосовувати одночасно з атазанавіром, нелфінавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів

Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від pH. Пригнічення шлункової секреції на фоні терапії езомепразолом та іншими ІПП може призводити до послаблення або посилення всмоктування лікарських засобів, абсорбція яких залежить від рівня pH шлункового соку. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що зменшують кислотність шлункового соку, всмоктування таких препаратів, як кетоконазол, ітраконазол та ерлотиніб, може послаблюватися, а всмоктування дигоксину – посилюватися в період застосування езомепразолу. При супутньому застосуванні омепразолу (20 мг на добу) та дигоксину у здорових добровольців біодоступність дигоксину зростала на 10 % (до 30 % у двох із десяти учасників). Токсичні ефекти дигоксину відзначалися зрідка. Однак слід дотримуватися обережності при застосуванні високих доз езомепразолу пацієнтам літнього віку. Слід посилити моніторинг концентрації дигоксину у крові пацієнта.

Інгібітори протеази. Відзначено взаємодію омепразолу із деякими інгібіторами протеази. Клінічна значущість та механізми цих взаємодій не завжди відомі. Підвищення рівня pH шлункового соку в період терапії омепразолом може змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інші механізми взаємодії можливі через пригнічення CYP2C19. Зниження сироваткових рівнів атазанавіру та нелфінавіру відзначалося при одночасному застосуванні омепразолу, тому одночасно застосовувати ці препарати не рекомендується. Одночасне застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) з атазанавіром 300 мг / ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спричиняло значне зниження експозиції атазанавіру (зниження AUC, C_{max} та C_{min} приблизно на 75 %). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на експозицію атазанавіру. Одночасне застосування омепразолу (20 мг на добу) з атазанавіром 400 мг / ритонавіром 100 мг у здорових добровольців знижувало експозицію атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з експозицією, відзначеною при застосуванні атазанавіру 300 мг / ритонавіру 100 мг один раз на добу без застосування омепразолу в дозі 20 мг на добу. Супутнє застосування омепразолу (40 мг на добу) зменшувало середні значення AUC, C_{max} та C_{min} нелфінавіру на 36–39 %, а середні значення AUC, C_{max} та C_{min} фармакологічно активного метаболіту М8 на 75–92 %.

Підвищення концентрації саквінавіру (що застосовувався одночасно з ритонавіром) у сироватці (80–100 %) спостерігалося при супутньому застосуванні омепразолу (в дозі 40 мг на добу). Омепразол у дозі 20 мг на добу не впливав на експозицію дарунавіру (що застосовувався одночасно із ритонавіром) та ампренавіру (у поєднанні із ритонавіром). Езомепразол у дозі 20 мг на добу не впливав на експозицію ампренавіру (у поєднанні із ритонавіром чи окремо).

Застосування омепразолу в дозі 40 мг/добу не змінювало експозицію лопінавіру (у поєднанні із ритонавіром). Через подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу й езомепразолу супутньо застосовувати езомепразол і атазанавір не рекомендується, а супутнє застосування езомепразолу і нелфінавіру протипоказане.
Метотрексат. При застосуванні метотрексату разом із ІПП його рівні підвищувалися у деяких пацієнтів. Може бути потрібне тимчасове припинення прийому езомепразолу при застосуванні метотрексату у великих дозах.

Такролімус. При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялось про підвищення рівня такролімусу в сироватці. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну); при необхідності — відкоригувати дозування такролімусу.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19

Езомепразол пригнічує CYP2C19 – основний фермент, що метаболізує езомепразол. Тому при поєднанні езомепразолу із лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн тощо, концентрації цих препаратів у плазмі можуть зростати і може бути потрібним зменшення їх доз. Дослідження взаємодії *in vivo* із застосуванням форми препарату для внутрішньовенного введення у великих дозах (80 мг 8 мг/год) не проводилися. Вплив езомепразолу на лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19, на фоні такого режиму лікування може бути більш вираженим, і за пацієнтами протягом 3-денного періоду внутрішньовенного введення препарату слід пильно стежити щодо розвитку небажаних явищ.

Діазепам. Супутній пероральний прийом 30 мг езомепразолу призводив до зниження кліренсу субстрату CYP2C19 діазепаму на 45 %.

Фенітоїн. При супутньому пероральному застосуванні 40 мг езомепразолу та фенітоїну мінімальна концентрація фенітоїну у плазмі крові хворих на епілепсію зростала на 13 %. Рекомендується контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі на початку терапії езомепразолом та при її припиненні.

Вориконазол. Застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) спричиняло зростання C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

Варфарин. При супутньому пероральному застосуванні 40 мг езомепразолу пацієнтами, які приймали варфарин у рамках клінічного дослідження, час зсідання крові залишався у межах інтервалу допустимих значень. Однак у постмаркетинговий період на фоні застосування перорального езомепразолу були відзначені кілька окремих випадків клінічно значущого підвищення МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) при супутньому застосуванні цих препаратів. Рекомендується проводити моніторинг на початку та наприкінці супутнього застосування езомепразолу та варфарину або інших кумаринових похідних.

Клопідогрель. Результати оцінки фармакокінетичної (ФК) / фармакодинамічної (ФД) взаємодії між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг / підтримувальна доза 75 мг на добу) і езомепразолом (перорально 40 мг на добу), отримані під час проведення досліджень за участю здорових добровольців, показали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю в середньому на 40 % і зниження максимального показника інгібування (індукованої

аденозиндифосфатом [АДФ]) агрегації тромбоцитів в середньому на 14 %.

Під час проведення дослідження за участю здорових добровольців, коли клопідогрель застосовувався разом із езомепразолом і ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у фіксованій комбінації доз (20 мг 81 мг відповідно) у порівнянні з застосуванням клопідогрелю у вигляді монотерапії, відзначалося зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на 40 %. Однак максимальні рівні інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів у цих осіб були однаковими в групі застосування клопідогрелю як монотерапії і в групі застосування клопідогрелю разом з езомепразолом і АСК. В ході спостережних та клінічних досліджень отримано суперечливі дані щодо клінічних проявів цієї ФК/ФД взаємодії з точки зору значних серцево-судинних явищ. Одночасного застосування езомепразолу і клопідогрелю необхідно уникати.

Цилостазол. Омепразол, як і езомепразол, є інгібітором CYP2C19. У здорових добровольців у ході перехресного дослідження застосування омепразолу в дозі 40 мг призводило до зростання C_{max} та AUC цилостазолу відповідно на 18 % та 26 %, а одного із його активних метаболітів – на 29 % та 69 %.

Цизаприд. Супутній пероральний прийом 40 мг езомепразолу і цизаприду у здорових добровольців призводив до збільшення площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) на 32 %, а періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) – на 31 %, але значущого підвищення максимальної концентрації цизаприду у плазмі крові відзначено не було. Невелике подовження інтервалу QTc, що відзначалося при застосуванні цизаприду окремо, не збільшувалося при застосуванні цизаприду у комбінації з езомепразолом.

Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

Амоксицилін або хінідин. Було показано, що езомепразол клінічно значуще не впливав 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

Езомепразол метаболізується CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє пероральне застосування езомепразолу та інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг двічі на добу) призводило до подвоєння експозиції (AUC) езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітору CYP2C19 та CYP3A4 може призводити до зростання експозиції езомепразолу більше ніж удвічі. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол збільшував AUCт омепразолу на 280 %. Корекція дози езомепразолу не завжди потрібна в таких ситуаціях. Однак вона може бути необхідною для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки та у випадках, коли показане довготривале лікування.

Лікарські засоби, які індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

Препарати, здатні стимулювати CYP2C19 чи CYP3A4 або обидва ці ферменти (такі як рифампіцин та звіробій), можуть знижувати концентрації езомепразолу у сироватці крові внаслідок посилення його метаболізму.

Особливості застосування.

У разі будь-яких тривожних симптомів (таких як значне непередбачуване зниження маси тіла, періодичне блювання, дисфагія, гематемезис або мелена) та при підозрі на виразку шлунка чи при її наявності слід виключити злоякісне захворювання, оскільки Езонекса® може приховувати симптоми та затримувати встановлення діагнозу.

Шлунково-кишкові інфекції

Терапія ІПП дещо збільшує ризик шлунково-кишкових інфекцій, таких як інфекції, зумовлені *Salmonella* та *Campylobacter* (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Всмоктування вітаміну B_{12}

Езомепразол, як і всі препарати, що блокують секрецію кислоти, може пригнічувати всмоктування вітаміну B_{12} (ціанокобаламіну) внаслідок гіпо- чи ахлоргідрії. Це слід мати на увазі при лікуванні пацієнтів зі зниженим запасом вітаміну у організмі або факторами ризику погіршеного всмоктування вітаміну B_{12} при довготривалій терапії.

Комбінація з іншими лікарськими засобами

Не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо застосування комбінації атазанавіру з ІПП вважається обов'язковим, рекомендується пильно спостерігати за пацієнтом та підвищити дозу атазанавіру до 400 мг у поєднанні зі 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

Езомепразол – інгібітор CYP2C19. На початку та наприкінці терапії езомепразолом слід враховувати можливість взаємодії із препаратами, що метаболізуються CYP2C19. Відзначено взаємодію між клопідогрелем та омепразолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значущість цієї взаємодії точно не визначена. Не рекомендується одночасно застосовувати езомепразол та клопідогрель.

Гіпомагніємія

Випадки тяжкої гіпомагніємії відзначалися у пацієнтів, які приймали ІПП, такі як езомепразол, протягом щонайменше трьох місяців, а у більшості випадків – протягом року. Гіпомагніємія може мати серйозні прояви, такі як втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія, але їх розвиток може бути поступовим та лишатися непоміченим. У більшості пацієнтів із гіпомагніємією стан покращувався після замісної терапії магнієм та припинення застосування ІПП.

Для пацієнтів, для яких передбачається тривалий курс лікування або які приймають ІПП із дигоксином чи препаратами, здатними спричиняти гіпомагніємію (наприклад з діуретиками), доцільним може бути вимірювання рівня магнію перед початком терапії ІПП та періодично протягом лікування.

Ризик виникнення переломів

ІПП, особливо при застосуванні у високих дозах та протягом тривалого періоду (>1 року), дещо підвищують ризик перелому стегна, зап'ястка та хребта, переважно у пацієнтів літнього віку чи

з іншими факторами ризику. Результати оглядових досліджень свідчать, що ІПП можуть підвищувати загальний ризик переломів на 10–40 %. Деякою мірою це підвищення може бути зумовлено іншими факторами ризику. Пацієнтів, які мають ризик остеопорозу, слід лікувати відповідно до чинних клінічних рекомендацій; також їм слід отримувати належну кількість вітаміну D та кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак

Застосування ІПП пов’язують із дуже рідкісними випадками розвитку підгострого шкірного червоного вовчака. Якщо виникає ураження, особливо на ділянках, що зазнають впливу сонячного світла, і це супроводжується артралгією, пацієнту потрібно негайно звернутися до лікаря, який розгляне необхідність припинення застосування препарату Езонекса®. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії ІПП підвищує ризик його розвитку при застосуванні інших ІПП.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Внаслідок застосування езомепразолу дуже рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), такі як мультиформна еритема (МЕ), синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS), що можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку.

Пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій

МЕ/ССД/ТЕН/DRESS і про необхідність негайного звернення за медичною допомогою до свого лікаря у разі появи будь-яких їх ознак або симптомів. Застосування езомепразолу слід негайно припинити при появі ознак та симптомів тяжких шкірних реакцій, а за необхідності – забезпечити додаткову медичну допомогу та ретельне спостереження. Не слід повторно призначати езомепразол пацієнтам з МЕ/ССД/ТЕН/DRESS.

Вплив на результати лабораторних аналізів

Підвищені рівні CgA можуть заважати діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб цього уникнути, слід тимчасово припинити застосування езомепразолу щонайменше за п’ять днів до вимірювання рівня CgA. Якщо рівні CgA та гастрину не нормалізувались після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування ІПП.

Один флакон препарату містить менше 1 ммоль натрію, тобто лікарський засіб практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування езомепразолу в період вагітності обмежені. Дещо більша кількість даних епідеміологічних досліджень застосування рацемічної суміші омепразолу в період вагітності свідчить про відсутність ризику вроджених вад та фетотоксичного впливу. Дослідження на тваринах не виявили прямого чи опосередкованого шкідливого впливу на ембріофетальний розвиток.

Дані досліджень рацемічної суміші у тварин не свідчать про безпосередній чи опосередкований шкідливий вплив на вагітність, пологи чи післяпологовий розвиток, тому призначати Езонексу® вагітним жінкам слід з обережністю.

Дані стосовно вагітних жінок (від 300 до 1000 випадків вагітності) вказують 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 за рахунок його токсичного впливу.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко. Досліджень за участю жінок, які годують груддю, не проводилося, тому Езонексу® не слід застосовувати в період 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 виявляє мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Повідомляється про такі небажані реакції, як запаморочення (нечасто) і нечіткість зору (нечасто) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо такі розлади спостерігаються, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі

Антисекреторна терапія у разі неможливості перорального застосування

Пацієнтам, які не можуть приймати лікарський засіб перорально, можна вводити препарат парентерально у дозі 20–40 мг один раз на добу. Доза для пацієнтів із рефлюксним езофагітом становить 40 мг один раз на добу. Доза для пацієнтів, що одержують симптоматичне лікування рефлюксної хвороби, становить 20 мг один раз на добу.

При лікуванні виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗЗ, звичайна доза становить 20 мг один раз на добу. Для запобігання виразкам шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовленим терапією НПЗЗ, пацієнтам групи ризику призначають лікарський засіб у дозі 20 мг один раз на добу.

Зазвичай лікування за допомогою лікарського засобу для внутрішньовенного введення є короткотривалим, пацієнтів слід переводити на пероральне застосування лікарського засобу якомога швидше.

Короткотривале підтримання гемостазу та профілактика повторної кровотечі у пацієнтів після ендоскопічного лікування гострої кровотечі внаслідок виразки шлунка або дванадцятипалої кишки

Після терапевтичної ендоскопії гострої кровотечі виразок шлунка або дванадцятипалої кишки вводять 80 мг лікарського засобу у вигляді болюсної інфузії тривалістю 30 хвилин, після чого продовжують введення препарату шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 8 мг/год впродовж 3 днів (72 годин).

Після парентерального лікування терапію слід продовжити за допомогою пероральних засобів, що пригнічують кислотну секрецію.

Спосіб застосування

Інструкції із приготування відновленого розчину наведені у даному розділі нижче («Інструкції із застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)»).

Ін’єкції

Доза 40 мг

5 мл відновленого розчину (8 мг/мл) вводять у вигляді внутрішньовенної ін’єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини.

Доза 20 мг

2,5 мл або половину відновленого розчину (8 мг/мл) вводять у вигляді внутрішньовенної ін’єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини. Невикористаний розчин утилізують.

Інфузії

Доза 40 мг

Відновлений розчин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин.

Доза 20 мг

Половину відновленого розчину вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин. Невикористаний розчин утилізують.

Болюсна доза 80 мг

Відновлений розчин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин.

Доза 8 мг/год

Відновлений розчин вводять у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 71,5 години (розрахована швидкість інфузії 8 мг/год; термін придатності відновленого розчину вказаний у розділі «Термін придатності»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із порушенням функції нирок корекція дози не є необхідною. Оскільки досвід застосування препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю обмежений, таким пацієнтам призначати лікарський засіб слід з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

ГЕРХ: пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу Езонекси® 20 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Виразки, що кровоточать: пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна; для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки після введення початкової болюсної дози лікарського засобу Езонекса® 80 мг подальше введення препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 4 мг/год протягом 71,5 години може бути достатнім (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Діти

Дозування

Діти віком 1–18 років

Як засіб для пригнічення шлункової секреції, у разі коли пероральний прийом препарату неможливий

Пацієнтам, які не можуть приймати препарат перорально, в рамках періоду повного лікування ГЕРХ можна вводити препарат парентерально один раз на добу (дози вказані у таблиці 2).

Зазвичай лікування езомепразолом для внутрішньовенного введення має тривати недовго, і пацієнтів слід переводити на пероральний прийом лікарського засобу якомога швидше.

Таблиця 2

Рекомендовані дози езомепразолу для внутрішньовенного введення

Вікова група	Лікування ерозивного рефлюксного езофагіту	Симптоматичне лікування ГЕРХ
1–11 років	Маса тіла <20 кг: 10 мг один раз на добу Маса тіла ≥20 кг: 10 або 20 мг один раз на добу	10 мг один раз на добу
12–18 років	40 мг один раз на добу	20 мг один раз на добу

Спосіб застосування

Інструкції із приготування відновленого розчину наведені у даному розділі нижче («Інструкції із застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)»).

Ін’єкції

Доза 40 мг

5 мл відновленого розчину (8 мг/мл) вводять у вигляді внутрішньовенної ін’єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини.

Доза 20 мг

2,5 мл або половину відновленого розчину (8 мг/мл) вводять у вигляді внутрішньовенної ін’єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини. Невикористаний розчин утилізують.

Доза 10 мг

1,25 мл відновленого розчину (8 мг/мл) вводять у вигляді внутрішньовенної ін’єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини. Невикористаний розчин утилізують.

Інфузії

Доза 40 мг

Відновлений розчин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин.

Доза 20 мг

Половину відновленого розчину вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин. Невикористаний розчин утилізують.

Доза 10 мг

Чверть відновленого розчину вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин. Невикористаний розчин утилізують.

Інструкції із застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)

Перед застосуванням відновлений розчин слід візуально оглянути на наявність часток та зміни забарвлення. Слід використовувати лише прозорий розчин. Розчин призначений лише для одноразового застосування.

Невикористаний розчин слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Розчин для ін’єкцій по 40 мг

Готують розчин для ін’єкції (8 мг/мл), додаючи 5 мл 0,9 % натрію хлориду для внутрішньовенного застосування до флакона езомепразолу 40 мг.

Відновлений розчин для ін’єкцій прозорий та безбарвний або трохи жовтуватого кольору.

Розчин для інфузій по 40 мг

Готують розчин для інфузій, розчиняючи вміст одного флакона езомепразолу 40 мг у 100 мл 0,9 % хлориду натрію для внутрішньовенного застосування.

Розчин для інфузій по 80 мг

Готують розчин для інфузій, розчиняючи вміст двох флаконів езомепразолу по 40 мг у 100 мл 0,9 % хлориду натрію для внутрішньовенного застосування.

Відновлений розчин для інфузій прозорий та безбарвний або трохи жовтуватого кольору.

Діти.

Застосовують дітям віком від 1 року як засіб для антисекреторної терапії у разі, коли пероральний прийом препарату неможливий.

Передозування.

Досвід навмисного передозування на даний час дуже обмежений. Симптомами, що виникали внаслідок пероральному прийому дози 280 мг, були прояви з боку шлунково-кишкового тракту та слабкість. Разовий пероральний прийом 80 мг езомепразолу та внутрішньовенне введення 308 мг езомепразолу протягом 24 годин наслідків не спричиняли. Специфічний антидот невідомий. Езомепразол значним чином зв'язується із білками плазми крові і тому погано виводиться за допомогою діалізу. Як і у разі будь-якого передозування, слід надати симптоматичне лікування та вжити загальних підтримуючих заходів.

Побічні реакції.

Серед небажаних реакцій, які найчастіше зустрічаються під час проведення клінічних досліджень і в період післяреєстраційного застосування препарату, — головний біль, біль у животі, діарея та нудота. Профіль безпеки є однаковим для різних лікарських форм препарату, показань, вікових груп та популяцій пацієнтів. Дозозалежних небажаних реакцій виявлено не було.

Нижченаведені небажані реакції були виявлені або підозрювалися у програмі клінічних досліджень езомепразолу при його пероральному чи внутрішньовенному застосуванні, а також під час постмаркетингового спостереження за пероральним застосуванням препарату. Реакції розподілено за частотою: 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 (неможливо визначити за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія;

дуже рідко: агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості, наприклад гарячка, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції/шок.

З боку метаболізму та харчування:

нечасто: периферичний набряк;

рідко: гіпонатріємія;

частота невідома: гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»); тяжка гіпомагніємія може корелювати із гіпокальціємією. Гіпомагніємія також може бути пов’язана з гіпокаліємією.

З боку психіки:

нечасто: безсоння;

рідко: ажитація, сплутаність свідомості, депресія;

дуже рідко: агресія, галюцинації.

З боку нервової системи:

часто: головний біль;

нечасто: запаморочення, парестезія, сонливість;

рідко: порушення смакових відчуттів.

З боку органів зору:

нечасто: нечіткий зір.

З боку органів слуху та рівноваги:

нечасто: вертиго.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:

рідко: бронхоспазм.

З боку травної системи:

часто: біль у животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання, залозисті поліпи дна шлунка (доброякісні);

нечасто: сухість у роті;

рідко: стоматит, шлунково-кишковий кандидоз;

частота невідома: мікроскопічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів;

рідко: гепатит із жовтяницею чи без неї;

дуже рідко: печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із попередньо наявною хворобою печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто: реакції у місці введення*;

нечасто: дерматит, свербіж, висип, кропив'янка;

рідко: алопеція, фоточутливість;

дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS);

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

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини:

нечасто: переломи 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 спостерігалася ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

дуже рідко: гінекомастія.

Загальні розлади та реакції у місці введення:

рідко: нездужання, посилене потовиділення.

*Реакції у місці введення спостерігалися переважно у дослідженні із застосуванням високих доз протягом 3 діб (72 годин).

Необоротні порушення зору відзначалися у поодиноких випадках у критично хворих пацієнтів, які отримували омепразол (рацемат) у вигляді внутрішньовенної ін'єкції, особливо у високих дозах, однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

Педіатрична популяція

Рандомізоване відкрите міжнародне дослідження було проведено з метою оцінки фармакокінетики багаторазового внутрішньовенного застосування езомепразолу протягом 4 днів при введенні один раз на добу у дітей віком від 0 до 18 років (див. розділ «Фармакокінетика»). Всього до оцінки безпеки засобу було залучено 57 пацієнтів (8 дітей у віці 1–5 років). Результати узгоджувалися з відомим профілем безпеки езомепразолу, і нових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

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.

Термін зберігання після приготування розчину: була продемонстрована хімічна та фізична стабільність в умовах застосування впродовж 12 годин при 30 °C. З точки зору мікробіології, продукт слід застосувати негайно.

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

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 ºС.

Флакони можуть зберігатись без вторинної упаковки під дією звичайного кімнатного освітлення до 24 годин.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Даний лікарський засіб не слід застосовувати з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 10 мл у флаконі. По 1, 5 або 10 флаконів в пачці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Лабораторіос Нормон С.А, Іспанія).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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