

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Еманера®

(Emanera®)

Склад:

діюча речовина: езомепразол;

1 капсула кишковорозчинна містить 20 мг або 40 мг езомепразолу (у вигляді езомепразолу магнію дигідрату);

допоміжні речовини: цукор сферичний (містить сахарозу), повідон, натрію лаурилсульфат, опадрай II білий 85F28751, магнію карбонат важкий, метакрилатного сополімеру дисперсія, тальк, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), полісорбат 80, заліза оксид червоний (Е 172), желатин.

Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

20 мг:

основа і ковпачок капсули світло-рожевого кольору; вміст капсули – це білі або майже білі гранули;

40 мг:

основа і ковпачок капсули рожевого кольору; вміст капсули – це білі або майже білі гранули.

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 зменшує секрецію кислоти у шлунку завдяки специфічному, направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором протонної помпи (ІПП) парієтальних клітин. R- та S-ізмери омепразолу проявляють подібну фармакодинамічну активність.

Механізм дії

Езомепразол – це слабка основа, що концентрується та перетворюється на активну форму в дуже кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин, де інгібує фермент Н К-АТФ-азу – протонну помпу – та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.

Фармакодинамічні ефекти

Після застосування 20 та 40 мг езомепразолу перорально початок дії лікарського засобу спостерігається впродовж однієї години. Після повторного застосування 20 мг езомепразолу один раз на добу протягом п'яти днів на п'ятий день середня максимальна секреція кислоти після стимуляції пентагастрином знижується на 90% при вимірюванні через 6–7 годин після прийому останньої дози лікарського засобу.

Через п'ять днів застосування езомепразолу в дозах 20 мг та 40 мг перорально у пацієнтів з симптоматичною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) протягом 24-годинного періоду рівень внутрішньошлункового рН вище 4 підтримувався в середньому протягом 13 та 17 годин відповідно. Частка пацієнтів, у яких після прийому езомепразолу в дозі 20 мг рН шлунка підтримувалася на рівні більше 4 протягом 8, 12 та 16 годин, становила відповідно 76%, 54% та 24%. Відповідні частки при застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг становили 97%, 92% та 56%.

За допомогою AUC як опосередкованого параметра концентрації лікарського засобу у плазмі крові було продемонстровано залежність між пригніченням секреції кислоти та вмістом езомепразолу в плазмі.

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

Через один тиждень застосування езомепразолу в дозі 20 мг двічі на добу разом з відповідними антибіотиками приблизно у 90% пацієнтів спостерігається успішна ерадикація *H. pylori*.

Після ерадикаційної терапії протягом одного тижня немає потреби у подальшій монотерапії антисекреторними лікарськими засобами для ефективного лікування виразки та усунення симптомів у пацієнтів із неускладненими виразками дванадцятипалої кишки.

У клінічному дослідженні пацієнтів із ендоскопічно доведеною кровотечею пептичної виразки частота повторної кровотечі протягом 3 діб 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 рівні гастрину в сироватці крові зростають у відповідь на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну А (CgA) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку. 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. Це дозволить рівню CgA, який може бути хибно підвищеним після лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), повернутися до діапазону нормальних значень.

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

На фоні довготривалого лікування антисекреторними лікарськими засобами відзначалося деяке зростання частоти утворення шлункових glandулярних кіст. Такі зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку; вони є доброякісні за природою та минають після завершення лікування.

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

Клінічна ефективність

У двох дослідженнях з ранітидином як активним компаратором було показано кращу ефективність езомепразолу у лікуванні шлункових виразок у пацієнтів, які застосовували нестероїдні протизапальні лікарські препарати (НПЗП), в тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

У двох дослідженнях з плацебо як компаратора була продемонстрована краща ефективність езомепразолу у профілактиці виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів (віком > 60 років та/або з уже наявною виразкою), які застосовували НПЗП, в тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2.

Діти

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

Езомепразол нестійкий у кислому середовищі, тому для перорального застосування використовують гранули з кишковорозчинним покриттям. В умовах *in vivo* лише незначна частина езомепразолу перетворюється на R-ізомер. Лікарський засіб швидко абсорбується: максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність езомепразолу після одноразового прийому дози 40 мг становить 64% і зростає до 89% при щоденному прийомі один раз на добу. Для дози 20 мг езомепразолу ці показники становлять 50% і 68% відповідно.

Прийом їжі уповільнює та знижує всмоктування езомепразолу, проте це істотно не впливає на дію езомепразолу на внутрішньошлункову кислотність.

Розподіл

Виражений об'єм розподілу при рівноважній концентрації у здорових добровольців становить приблизно 0,22 л/кг маси тіла. Езомепразол на 97% зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація

Езомепразол повністю піддається метаболізму за участю системи цитохрому P450 (CYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфної ізоформи CYP2C19, яка відповідає за утворення гідрокси- та дезметилметаболітів езомепразолу. Метаболізм частини, що залишилася, забезпечується іншою специфічною ізоформою, CYP3A4, яка відповідає за утворення езомепразол сульфону, основного метаболіту, який виявляється в плазмі крові.

Виведення

Параметри, наведені нижче, відображають в основному характер фармакокінетики у пацієнтів з активним ферментом CYP2C19, у яких метаболізм відбувається швидко.

Загальний плазмовий кліренс становить приблизно 17 л/год після одноразового прийому лікарського засобу та приблизно 9 л/год – після багаторазового прийому. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1,3 години при систематичному прийомі лікарського засобу один раз на добу. Езомепразол повністю виводиться із плазми крові між прийомами, і тенденції до його накопичення в організмі при застосуванні один раз на добу не спостерігається.

Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію кислоти шлункового соку. При пероральному застосуванні езомепразолу до 80% дози виводиться у вигляді метаболітів з сечею, решта виводиться з фекаліями. У сечі виявляється менше 1% незміненого езомепразолу.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика езомепразолу досліджувалася у разі застосування лікарського засобу в дозах до 40 мг двічі на добу. Площа, обмежена кривою залежності концентрації лікарського засобу в плазмі крові від часу, збільшується при повторному прийомі езомепразолу. Це збільшення є дозозалежним та призводить до нелінійного зростання співвідношення «доза – AUC» після повторного застосування лікарського засобу. Ця залежність від часу та дози зумовлена зниженням метаболізму першого проходження та системного кліренсу, можливо, пов'язаним із пригніченням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфонметаболітом.

Особливі групи пацієнтів

Повільні метаболізатори

Приблизно $2,9 \pm 1,5\%$ населення не має функціонального ферменту CYP2C19 і називається повільними метаболізаторами. У таких осіб метаболізм езомепразолу, ймовірно, каталізується переважно CYP3A4. Після багаторазового застосування езомепразолу у дозі 40 мг один раз на добу середня площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» була приблизно на 100% вищою у повільних метаболізаторів, ніж у осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня максимальна концентрація у плазмі крові була підвищена приблизно на 60%. Ці дані не вимагають змін у дозуванні езомепразолу.

Стать

Після одноразового застосування езомепразолу в дозі 40 мг середня площа під кривою «концентрація в плазмі крові – час» у жінок приблизно на 30% вища, ніж у чоловіків. Залежної від статі різниці не відзначається при повторному застосуванні лікарського засобу один раз на добу. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.

Порушення функції печінки

Метаболізм езомепразолу у пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може бути порушеним. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки швидкість метаболізму знижується, внаслідок чого площа під кривою залежності концентрації езомепразолу в плазмі крові від часу зростає вдвічі. Тому максимальна доза лікарського засобу для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не повинна перевищувати 20 мг. 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 езомепразолу у пацієнтів із порушенням функції нирок не очікується.

Пацієнти літнього віку

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

Діти віком 12–18 років

Після повторного застосування езомепразолу в дозі 20 мг та 40 мг загальна експозиція (AUC) та час до досягнення максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові ($t_{\max}$) у дітей віком 12–18 років були схожими зі значеннями AUC і $t_{\max}$ у дорослих у разі застосування обох доз 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 діючої речовини, заміщених бензimidазолів або до будь-якої з допоміжних речовин.

Езомепразол не слід застосовувати одночасно 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 препаратів

Інгібітори протеази

Відзначалася взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази. Клінічна значущість та механізми таких зареєстрованих взаємодій не завжди відомі. Підвищені рівні рН шлункового соку у період лікування омепразолом можуть змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інший можливий механізм взаємодії полягає у пригніченні активності CYP2C19.

Повідомлялося, що при супутньому застосуванні з омепразолом рівні атазанавіру та нелфінавіру у сироватці крові знижувалися, тому їх одночасне застосування не рекомендується. При супутньому застосуванні омепразолу (40 мг 1 раз на добу) разом з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців експозиція атазанавіру істотно знижувалася (значення AUC, C_{max} та C_{min} зменшувалися приблизно на 75 %). Збільшення 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 відзначалося зниження експозиції атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з експозицією, відзначеною 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 рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром (див. розділ «Особливості застосування»); супутнє застосування езомепразолу з нелфінавіром протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

У ході супутньої терапії омепразолом (40 мг на добу) повідомлялося, що при застосуванні саквінавіру (у поєднанні з ритонавіром) його рівні в сироватці крові зростали (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 (у поєднанні 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 рівнів метотрексату на тлі спільного застосування з інгібіторами протонного насоса.

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. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну); при необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.

Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від рН

Пригнічення шлункової кислотності під час лікування езомепразолом та іншими препаратами групи ІППі може знижувати або підвищувати абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від рН шлунка. Як і у випадку з іншими лікарськими препаратами, 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 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 терапевтичний лікарський моніторинг дигоксину.

Лікарські засоби, що метаболізуються з участю CYP2C19

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 тощо, концентрації цих препаратів у плазмі крові можуть зростати та може виникнути потреба у зменшенні їх дози. Це, зокрема, слід мати на увазі, коли езомепразол призначається для застосування в режимі «за потребою».

Діазепам

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

Фенітоїн

При супутньому застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг у хворих на епілепсію відзначалося зростання мінімальної концентрації фенітоїну у плазмі крові на 13 %. Рекомендується контролювати рівень фенітоїну у плазмі крові на початку терапії езомепразолом або у разі її скасування.

Вориконазол

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 ході перехресного дослідження застосування омепразолу у дозі 40 мг здоровим добровольцям підвищувало 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) площа під кривою залежності концентрації цизаприду у плазмі крові від часу (AUC) зростала на 32 %, а період його напіввиведення ($t_{1/2}$) зростав на 31 %, але значного зростання максимального рівня цизаприду у плазмі крові не спостерігалось. Незначного подовження інтервалу QTc, яке спостерігалось при монотерапії цизапридом, при супутньому застосуванні цизаприду з езомепразолом не відзначалося (див. також розділ «Особливості застосування»).

Варфарин

У клінічному дослідженні було показано, що при супутньому застосуванні езомепразолу у дозі 40 мг у пацієнтів на тлі терапії варфарином час коагуляції залишався у прийнятних межах. Однак у післяреєстраційному періоді 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 одночасного застосування езомепразолу на тлі терапії варфарином або 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 ході проведення досліджень з участю здорових добровольців, показали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю в середньому на 40 % і зниження максимального показника інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів у середньому на 14 %.

Під час проведення дослідження з участю здорових добровольців, коли клопідогрель застосовували разом з езомепразолом та ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у фіксованій комбінації доз (20 мг 81 мг відповідно) порівняно 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 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 стосовно основних серцево-судинних явищ. Як запобіжний захід одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

Амоксицилін і хінідин

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

Напроксен або рофекоксиб

Протягом короточасних досліджень супутнього застосування езомепразолу з напроксом або рофекоксибом жодної фармакокінетичної взаємодії помічено 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 інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг двічі на добу) призводить до подвоєння експозиції (AUC) езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітору CYP2C19 та CYP3A4 може призвести до більш ніж двократного зростання експозиції езомепразолу. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол призводив до підвищення AUC_t езомепразолу на 280 %. Корекція дози езомепразолу, як правило, не потрібна у будь-якій із цих ситуацій. Однак слід розглянути питання про корекцію дози для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки та у разі, якщо показане тривале лікування.

Лікарські засоби, які індують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

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

Педіатрична популяція

Дослідження лікарської взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Особливості застосування.

При наявності будь-яких тривожних симптомів (наприклад, таких як значна безпричинна втрата маси тіла, періодичне блювання, дисфагія, блювання з домішками крові або мелена), а також при наявності виразки шлунка або при підозрі на неї потрібно виключити наявність злоякісного новоутворення, оскільки лікування препаратом Еманера® може призвести до згладжування симптоматики і відстрочити встановлення діагнозу.

Довгострокове застосування лікарського засобу

Пацієнти, які приймають лікарський засіб протягом тривалого періоду (особливо пацієнти, які отримують лікування більше року), повинні перебувати під регулярним наглядом лікаря.

Лікування за потребою

Пацієнти, які приймають Еманера® за потребою, повинні бути проінструктовані про необхідність зв'язатися зі своїм лікарем при зміні характеру симптомів.

*Ерадикація *Helicobacter pylori**

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

Шлунково-кишкові інфекції

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

Всмоктування вітаміну B₁₂

Езомепразол, як і всі лікарські засоби, які блокують секрецію кислоти у шлунку, може зменшувати всмоктування вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) внаслідок розвитку гіпо- або ахлоргідрії. Це слід враховувати у разі проведення довгострокового лікування пацієнтів зі зниженими запасами вітаміну B₁₂ в організмі або пацієнтів з факторами ризику щодо зниженого всмоктування вітаміну B₁₂.

Гіпомагніємія

Про тяжку форму гіпомагніємії повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), такими як езомепразол, щонайменше протягом трьох місяців, а у більшості випадків – протягом року. Можуть спостерігатися серйозні прояви гіпомагніємії, такі як втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія, але ці симптоми можуть розпочатися непомітно і їх можна пропустити. У більшості випадків стан пацієнтів, у яких спостерігалася гіпомагніємія, покращувався після замісної терапії магнієм і припинення лікування ІПП.

Щодо пацієнтів, які, як очікується, будуть знаходитися на тривалому лікуванні, або щодо пацієнтів, які отримують лікування ІПП сумісно з дигоксином або лікарськими засобами, що можуть спричинити розвиток гіпомагніємії (наприклад з діуретиками), медичним працівникам слід розглянути питання про визначення рівнів магнію перед початком лікування ІПП та періодично протягом терапії.

Ризик виникнення переломів

Інгібітори протонної помпи, особливо при застосуванні у великих дозах та протягом тривалого лікування (> 1 року), деякою мірою можуть підвищувати ризик перелому стегна, зап'ястка та хребта, переважно у пацієнтів літнього віку або за наявності інших факторів ризику. Дані, отримані у ході спостережних досліджень, свідчать про те, що інгібітори протонної помпи можуть підвищувати загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякі випадки такого збільшення кількості переломів можуть бути пов'язані з іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та адекватну кількість вітаміну D і кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак (ПШЧВ)

При застосуванні інгібіторів протонної помпи випадки ПШЧВ були дуже рідкі. У разі появи уражень, особливо на відкритих сонцю 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 Еманера®. Розвиток ПШЧВ після лікування одним з інгібіторів протонної помпи може збільшити ризик появи ПШЧВ при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

Комбінація з іншими лікарськими засобами

Сумісне застосування езомепразолу з атазанавіром не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінації атазанавіру з інгібітором протонної помпи уникнути неможливо, рекомендується ретельно контролювати

клінічний стан пацієнтів, а також підвищити дозу атазанавіру до 400 мг зі 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

Езомепразол є інгібітором CYP2C19. Тому на початку або під час закінчення лікування езомепразолом слід мати на увазі можливість взаємодії езомепразолу з лікарськими засобами, метаболізм яких проходить за участю CYP2C19. Взаємодія спостерігається між клопідогрелем і езомепразолом (див розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значимість цієї взаємодії залишається невизначеною. Як запобіжний захід супутнього застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

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

Тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs)

У зв'язку з лікуванням езомепразолом повідомлялося про дуже рідкісні випадки тяжких шкірних побічних реакцій (SCARs), включно з еритемою багатоформною (ЕМ), синдромом Стівенса – Джонсона (SJS), токсичним епідермальним некролізом (TEN) та реакцією на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть нести загрозу життю.

Пацієнти мають бути поінформовані про можливі ознаки та симптоми тяжких шкірних побічних реакцій ЕМ/SJS/TEN/DRESS і повинні негайно звертатися за консультацією до свого лікаря у разі появи будь-яких характерних ознак або симптомів.

У разі появи ознак та симптомів тяжких шкірних реакцій потрібно негайно припинити прийом езомепразолу та надати додаткову медичну допомогу/забезпечити ретельний контроль стану пацієнта.

Не потрібно повторно призначати лікарський засіб пацієнтам з ЕМ/SJS/TEN/DRESS.

Сахароза

Даний лікарський засіб містить сахарозу.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 40 мг містить 30 мг сахарози.

Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або сахарозо-ізомальтазною недостатністю не слід приймати цей лікарський засіб.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Через підвищення рівня хромограніну А (CgA) можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування езомепразолом потрібно припинити щонайменше за 5 днів до вимірювання рівнів CgA (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо після першого визначення рівні CgA та гастрину не повернулися до референтного діапазону, аналіз необхідно повторити через 14 днів після завершення лікування інгібітором протонної помпи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

У даний час немає достатньої кількості даних про застосування Еманери® у період вагітності. Дещо більша кількість даних епідеміологічних досліджень застосування рацемічної суміші омепразолу у період вагітності свідчить про відсутність вроджених вад та фетотоксичного впливу. У дослідженнях езомепразолу у тварин не було виявлено прямого або опосередкованого шкідливого впливу на ембріональний/фетальний розвиток. У дослідженнях рацемічної суміші на тваринах не було виявлено прямого або опосередкованого впливу на перебіг вагітності, пологи та постнатальний розвиток. Слід з обережністю призначати препарат вагітним жінкам.

Помірна кількість даних стосовно 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 або опосередкованої шкідливої дії препарату на репродуктивну функцію за рахунок його токсичного впливу.

Годування груддю

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

Фертильність

Результати досліджень рацемічної суміші омепразолу на тваринах вказують на відсутність впливу омепразолу на фертильність у разі перорального введення 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. Повідомляється про такі небажані 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.

Дозування

Дорослі

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

- Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту

40 мг один раз на добу протягом 4 тижнів.

Пацієнтам з 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 один 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 Еманера® становить 40 мг двічі 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 до 160 мг езомепразолу на добу. Якщо дози перевищують 80 мг на добу, дозу слід розділити і застосовувати двічі на добу.

Особливі групи пацієнтів

Порушення ниркової функції

Пацієнтам з порушенням ниркової функції 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»).

Порушення печінкової функції

Пацієнтам з порушенням печінкової функції від легкого до помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Максимальна доза лікарського засобу Еманера® для пацієнтів з порушенням печінкової функції тяжкого ступеня не повинна перевищувати 20 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

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 один 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

Еманера®, капсули кишковорозчинні, не слід застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки

дані щодо такого застосування відсутні.

Спосіб застосування

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи рідиною. Препарат можна приймати у будь-який час дня під час вживання їжі або без неї. Капсули не можна розжовувати або подрібнювати.

Для пацієнтів, яким важко ковтати, капсулу можна відкрити, а гранули змішати з половиною склянки негазованої води. Будь-яку іншу рідину використовувати не рекомендується через можливе пошкодження ентérosолубільного покриття гранул. Рідину з гранулами потрібно випити одразу або в межах 30 хвилин після приготування. Після цього потрібно обполоснути склянку половиною склянки води і випити. Гранули не можна розжовувати або подрібнювати.

Для пацієнтів, які не можуть ковтати, капсулу потрібно відкрити, гранули змішати з половиною склянки негазованої води і ввести через шлунковий зонд. Важливо ретельно перевірити відповідність вибраного шприца і зонда. Інструкція для приготування та введення суміші наведена нижче.

Введення через шлунковий зонд

1. Відкрити капсулу і набрати гранули у відповідний шприц, а потім набрати у шприц приблизно 25 мл води і приблизно 5 мл повітря.

Для деяких зондів потрібно готувати суміш з 50 мл води, щоб запобігти закупорюванню зонда гранулами.

2. Одразу струсити шприц для рівномірного розподілу гранул у суміші.
3. Тримавши шприц кінчиком вгору, перевірити, щоб кінчик не був закупорений.
4. Приєднати шприц до зонда, зберігаючи описане вище положення шприца.
5. Струснути шприц і перевернути його кінцем донизу. Одразу ввести в зонд 5–10 мл. Після введення перевернути шприц і струснути (шприц потрібно тримати кінцем вгору, щоб уникнути закупорювання).
6. Перевернути шприц кінцем донизу і одразу ввести в зонд ще 5–10 мл. Повторювати цю процедуру до повного спорожнення шприца.
7. Набрати в шприц 25 мл води і 5 мл повітря і у разі необхідності повторити процедуру № 5 для вимивання осаду, що залишився у шприці. Для деяких зондів потрібно 50 мл води.

Діти.

Еманеру® 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.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 кишковорозчинних капсул у блістері; по 1 або 2, або 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.