**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# ПОМПЕЗО

# (POMPEZO)

***Склад:***

*діюча речовина:* езомепразол;

1 флакон містить езомепразолу (у формі езомепразолу натрію) 40 мг;

*допоміжні речовини:* динатрію едетат, натрію гідроксид.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін’єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* ліофілізований порошок білого кольору; приготований розчин: прозорий безбарвний або світло-жовтий розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Лікарські засоби, що застосовуються при розладах кислотності. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С05.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, який зменшує секрецію соляної кислоти у шлунку завдяки специфічному направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором протонної помпи (ІПП) парієтальних клітин. І R-, і S-ізомери омепразолу проявляють подібну фармакодинамічну активність.

*Механізм дії*

Езомепразол являє собою слабку основу, що концентрується та перетворюється на активну форму у дуже кислому середовищі секреторних канальців парієтальних клітин, де інгібує фермент Н К -АТФ-азу – протонну помпу та пригнічує як базальну, так і

стимульовану секрецію кислоти.

*Фармакодинамічні ефекти*

Через 5 діб перорального прийому у дозі 20 мг та 40 мг езомепразолу рівень pH шлунка вище 4 зберігався відповідно в середньому протягом 13 годин та 17 годин протягом 24-годинного інтервалу у пацієнтів із симптоматичною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Ефект подібний незалежно від того, застосовують езомепразол перорально чи внутрішньовенно.

За допомогою такого опосередкованого параметра концентрації лікарського засобу у плазмі крові, як площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC), було продемонстровано залежність між пригніченням секреції кислоти та AUC після перорального застосування езомепразолу.

При внутрішньовенному введенні езомепразолу здоровим добровольцям у дозі 80 мг у вигляді болюсної інфузії тривалістю 30 хвилин із подальшим застосуванням у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 8 мг/годину тривалістю 23,5 години рівень pH шлунка вище 4 та вище 6 зберігався відповідно в середньому протягом 21 години та

11-13 годин протягом 24-годинного інтервалу.

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

У рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні пацієнтів з ендоскопічно доведеною кровотечею пептичної виразки класу Ia, Iб, IIa чи IIб (9 %, 43 %, 38 % та 10 % відповідно) за Форестом рандомізували до груп застосування езомепразолу, 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/годину, або плацебо протягом 72 годин. Після початкового 72-годинного періоду всіх пацієнтів переводили на 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 групах прийому езомепразолу та плацебо становила відповідно 7,7 % та 13,6 %.

На тлі лікування антисекреторними засобами рівень гастрину у плазмі крові зростає у відповідь на зниження секреції кислоти. Крім того, через зниження кислотності шлунка підвищується рівень хромограніну A (CgA). Підвищений рівень CgA може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Наявні опубліковані дані свідчать про те, що лікування ІПП слід припинити за 5–14 діб до вимірювань рівня CgA. Це дозволяє рівню CgA повернутися в діапазон норми, які можуть бути помилково підвищеними після лікування ІПП.

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

На тлі довготривалого застосування антисекреторних засобів відзначалося деяке зростання частоти утворення шлункових гландулярних кіст. Такі зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку; вони доброякісні за

природою та минають після завершення лікування.

Зменшення кислотності шлункового соку з 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 може дещо збільшувати ризик шлунково-кишкових інфекцій, зумовлених, наприклад, *Salmonella* та *Campylobacter*, у госпіталізованих пацієнтів, можливо, також *Clostridium difficile*.

*Діти*

У плацебо-контрольованому дослідженні (98 пацієнтів віком від 1 до 11 місяців) оцінювались ефективність та безпека застосування лікарського засобу в пацієнтів з 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 (подвійна сліпа, фаза відміни лікування). Не спостерігалося суттєвої різниці між езомепразолом та плацебо стосовно досягнення первинної кінцевої точки та припинення лікування через погіршення симптомів.

У плацебо-контрольованому дослідженні (52 пацієнти віком <1 місяця) оцінювали ефективність та безпеку лікарського засобу у пацієнтів із симптомами 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 початковим рівнем.

Результати, отримані в ході досліджень з 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 внутрішньостравохідного pH < 4,0. Профіль безпеки застосування лікарського засобу виявився подібним до такого у дорослих.

У дослідженні, проведеному з участю педіатричних пацієнтів з ГЕРХ (віком від < 1 до

17 років), які отримували тривале лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), у 61 % дітей спостерігалася гіперплазія ECL-клітин незначного ступеня, стосовно якої клінічна значущість була невідомою; розвитку атрофічного гастриту або карциноїдних пухлин не відзначалося.

*Фармакокінетика.*

*Розподіл*

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

*Метаболізм*

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.

*Виведення*

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

Загальний плазмовий кліренс становить приблизно 17 л/годину після одноразової дози та приблизно 9 л/годину після повторного застосування. Період напіввиведення ($t_{½}$) езомепразолу із плазми крові становить приблизно 1,3 години при повторному застосуванні 1 раз на добу.

Езомепразол повністю виводиться з плазми крові між прийомами, тенденції до його накопичення в організмі при застосуванні 1 раз на добу не спостерігається.

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

*Лінійність/нелінійність*

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, вірогідно, пригніченням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфоновим метаболітом.

При повторному застосуванні езомепразолу в дозах 40 мг у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій його середня максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{max}$) становить приблизно 13,6 мкмоль/л. Середня $C_{max}$ після відповідних пероральних доз становить приблизно 4,6 мкмоль/л. Менше зростання (приблизно на 30 %) AUC спостерігається при внутрішньовенному застосуванні порівняно з пероральним прийомом. Відзначено лінійне дозозалежне зростання AUC 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.

*Особливі групи пацієнтів*

*Пацієнти з поліморфізмом ферменту CYP2C19*

Приблизно 2,9 ± 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 1 раз на добу середня AUC була приблизно на 100 % вищою у повільних метаболізаторів, ніж в осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня $C_{max}$ була підвищена приблизно на 60 %. Подібні відмінності спостерігалися і при внутрішньовенному введенні езомепразолу. Ці дані не вимагають змін у дозуванні езомепразолу.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Метаболізм езомепразолу у пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може бути порушений. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки швидкість

метаболізму знижується, внаслідок чого AUC езомепразолу зростає вдвічі. Тому пацієнтам із ГЕРХ та тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. Пацієнтам із виразкою, що кровоточить, та тяжкими порушеннями функції печінки після введення початкової болюсної дози 80 мг введення езомепразолу у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю максимум 4 мг/годину протягом 71,5 години може бути достатнім. Езомепразол або його основні метаболіти не виявляють тенденції до накопичення при застосуванні 1 раз на добу.

*Пацієнти із порушеннями функції нирок*

Не проводили досліджень з 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 порушеннями функції нирок не очікується.

*Пацієнти літнього віку*

Метаболізм езомепразолу незначним чином змінюється у пацієнтів літнього віку

(71-80 років).

*Статеві відмінності*

Після одноразового застосування езомепразолу в дозі 40 мг середня AUC у жінок приблизно на 30 % вища, ніж у чоловіків. Залежної від статі різниці не відзначається при повторному застосуванні езомепразолу 1 раз на добу. Подібні відмінності спостерігалися при внутрішньовенному застосуванні езомепразолу. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.

*Діти*

У рандомізованому відкритому міжнародному дослідженні багатократних доз езомепразол застосовували шляхом трихвилинної 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 та за результатами яких 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 лікарського засобу у 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 після завершення інфузії у дозі 20 мг.

| **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 пацієнта були виключені: один більш ймовірно у зв'язку зі зниженою активністю ізоферменту CYP2C19, другий — у зв'язку з 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 порівняно зі значенням $C_{ss,\ max}$ після трихвилинної ін'єкції.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

*Дорослі*

· Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо застосувати пероральний шлях введення, наприклад:

- ГЕРХ у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу;

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

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

· 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 застосувати пероральний шлях введення, наприклад:

- ГЕРХ у пацієнтів з ерозивним рефлюксним езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу.

***Протипоказання.***

· Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших заміщених бензимідазолів або до інших компонентів лікарського засобу.

· Одночасне застосування 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 проводили лише у дорослих.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших засобів

*Інгібітори протеази*

Відзначена взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази. Клінічна значущість та механізми цих взаємодій не завжди відомі. Підвищення рівня pH шлункового соку у період терапії омепразолом може змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інші механізми взаємодії можливі через пригнічення CYP2C19.

Зниження плазмових рівнів атазанавіру та нелфінавіру відзначалося при одночасному застосуванні з омепразолом, тому одночасне застосування цих засобів не рекомендується.

Одночасне застосування омепразолу (у дозі 40 мг 1 раз на добу) з атазанавіром (у дозі 300 мг/ритонавіром у дозі 100 мг) у здорових добровольців спричиняло значне зниження експозиції атазанавіру (зниження AUC, $C_{max}$ та мінімальної концентрації у плазмі крові ($C_{min}$) приблизно на 75 %). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало вплив омепразолу на експозицію атазанавіру.

Одночасне застосування омепразолу (у дозі 20 мг на добу) з атазанавіром (у дозі 400 мг/ритонавіром у дозі 100 мг) у здорових добровольців знижувало AUC атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з AUC, відзначеною при застосуванні атазанавіру (у дозі 300 мг/ритонавіру у дозі 100 мг на добу) без застосування омепразолу (в дозі 20 мг на добу).

Одночасне застосування омепразолу (у дозі 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 M8 – на 75-92 %.

Через подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу одночасне застосування езомепразолу та атазанавіру не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування езомепразолу та нелфінавіру протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Підвищення плазмових рівнів (80-100 %) саквінавіру (у поєднанні з ритонавіром) спостерігалося при одночасному застосуванні з омепразолом (у дозі 40 мг на добу).

Омепразол (у дозі 20 мг на добу) не впливав на AUC дарунавіру (у поєднанні з ритонавіром) та ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром).

Езомепразол (у дозі 20 мг на добу) не впливав на AUC ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром або окремо).

Застосування омепразолу (в дозі 40 мг на добу) не змінювало AUC лопінавіру (у поєднанні з ритонавіром).

*Метотрексат*

У деяких пацієнтів спостерігалося підвищення плазмових рівнів метотрексату на тлі одночасного застосування з ІПП. При застосуванні метотрексату у високих дозах слід розглянути можливість тимчасового припинення застосування езомепразолу.

*Такролімус*

При одночасному застосуванні езомепразолу зафіксовано збільшення плазмових рівнів такролімусу. У разі одночасного застосування слід проводити посилений моніторинг рівнів такролімусу у плазмі крові, а також функції нирок (кліренс креатиніну), та при необхідності відкоригувати дозу такролімусу.

*Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від pH*

Пригнічення шлункової кислотності під час лікування езомепразолом та іншими ІПП може знижувати або підвищувати абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від pH шлунка. Як і у випадку з іншими засобами, що зменшують внутрішньошлункову кислотність, абсорбція таких лікарських засобів як кетоконазол, ітраконазол, а також ерлотиніб може зменшуватися, тоді як всмоктування таких лікарських засобів як дигоксин може підвищуватися під час лікування езомепразолом. Одночасне застосування омепразолу (у дозі 20 мг на добу) та дигоксину у здорових добровольців підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % (у 2 із 10 досліджуваних осіб – до 30 %). Рідко реєструвалися випадки токсичності, спричиненої застосуванням дигоксину. Проте слід дотримуватися обережності при застосуванні високих доз езомепразолу пацієнтам літнього віку. Необхідно посилити терапевтичний лікарський моніторинг дигоксину.

*Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19*

Езомепразол пригнічує CYP2C19 – основний фермент, що метаболізує езомепразол. Тому при поєднанні езомепразолу з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн, концентрації цих лікарських засобів у плазмі крові можуть зростати і може бути потрібним зменшення їх доз. Дослідження взаємодії *in vivo* із застосуванням форми для внутрішньовенного введення у великих дозах (80 мг 8 мг/годину) не проводили. Вплив езомепразолу на лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19, на тлі такого режиму лікування може бути більш виражений, і за пацієнтами протягом триденного періоду внутрішньовенного введення езомепразолу слід пильно стежити щодо розвитку побічних ефектів.

*Діазепам*

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

*Фенітоїн*

При одночасному пероральному застосуванні езомепразолу (в дозі 40 мг) у хворих на епілепсію відзначалося зростання $C_{min}$ фенітоїну у плазмі крові на 13 %. Рекомендується контролювати рівні фенітоїну у плазмі крові на початку та після завершення терапії езомепразолом.

*Вориконазол*

Застосування омепразолу (у дозі 40 мг 1 раз на добу) збільшувало $C_{max}$ та AUC вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

*Цилостазол*

Омепразол, а також езомепразол діють як інгібітори CYP2C19. У процесі 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 одночасному пероральному застосуванні з езомепразолом (у дозі 40 мг) AUC зростала на 32 %, а період $t_{½}$ зростав на 31 %, але значного зростання $C_{max}$ цизаприду не спостерігалося. Незначного подовження інтервалу QTc, яке спостерігалося при монотерапії цизапридом, при одночасному застосуванні цизаприду з езомепразолом не відзначалося.

*Варфарин*

У клінічному дослідженні було показано, що при одночасному пероральному застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг у пацієнтів на тлі терапії варфарином час коагуляції залишався у прийнятних межах. Однак у післяреєстраційному періоді повідомляли про декілька окремих випадків клінічно значущого підвищення індексу міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) під час одночасного перорального застосування цих засобів. Рекомендовано здійснювати моніторинг на початку та після завершення одночасного застосування езомепразолу на тлі терапії варфарином або іншими похідними кумарину.

*Клопідогрель*

Результати фармакокінетичної (ФК)/фармакодинамічної (ФД) взаємодії між клопідогрелем (навантажувальна доза – 300 мг/підтримувальна доза – 75 мг на добу) та езомепразолом (перорально у дозі 40 мг на добу), отримані у процесі проведення досліджень з участю здорових добровольців, показали зниження AUC 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 із застосуванням клопідогрелю у вигляді монотерапії, відзначалося зниження AUC 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 щодо основних серцево-судинних явищ. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

*Лікарські засоби, які пригнічують активність CYP2C19 та/або CYP3A4*

Езомепразол метаболізується за допомогою ферментів CYP2C19 та CYP3A4. Одночасне пероральне застосування езомепразолу та інгібітора CYP3A4 кларитроміцину (у дозі

500 мг 2 рази на добу) призводить до подвоєння AUC езомепразолу. Одночасне застосування езомепразолу та комбінованого інгібітора CYP2C19 та CYP3A4 може призвести до зростання AUC езомепразолу більше ніж у 2 рази. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол призводив до підвищення $AUC_{\tau}$ омепразолу на 280 %. Корекція дози езомепразолу зазвичай не потрібна у будь-якій із цих ситуацій. Однак слід розглянути питання про корекцію дози для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки та у разі, якщо показано тривале лікування.

*Лікарські засоби, які індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4*

Засоби, що, як відомо, індукують активність CYP2C19 або CYP3A4 або обох ферментів (такі як рифампіцин та звіробій), можуть призводити до зниження плазмових рівнів езомепразолу шляхом прискорення швидкості його метаболізму.

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 короткочасних досліджень одночасного застосування езомепразолу з напроксеном або рофекоксибом жодної фармакокінетичної взаємодії відзначено не було.

***Особливості застосування.***

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

*Шлунково-кишкові інфекції*

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

*Абсорбція вітаміну $B_{12}$*

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

*Гіпомагніємія*

Випадки тяжкої гіпомагніємії відзначалися у пацієнтів, які застосовували 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 залишатися непоміченим. У більшості пацієнтів із гіпомагніємією стан покращувався після замісної терапії магнієм та припинення застосування ІПП. Пацієнтам, для яких передбачається тривалий курс лікування або які застосовують ІПП із дигоксином або засобами, здатними спричиняти гіпомагніємію (наприклад, із діуретиками), доцільним може бути вимірювання рівня магнію перед початком терапії ІПП та періодично протягом лікування.

*Ризик переломів*

ІПП, особливо при застосуванні у високих дозах та протягом тривалого періоду (>1 року), можуть дещо підвищувати ризик перелому стегна, зап’ястя та хребта, переважно у пацієнтів літнього віку або 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, яким загрожує ризик остеопорозу, слід лікувати відповідно до діючих клінічних інструкцій, 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 слід негайно звернутися до лікаря, який розгляне необхідність припинення застосування лікарського засобу. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії ІПП може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших ІПП.

*Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами*

Одночасне застосування езомепразолу з атазанавіром не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо застосування комбінації атазанавіру з ІПП вважається обов’язковим, рекомендується здійснювати ретельний моніторинг пацієнта 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 засобами, 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. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю.

*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 (EM), синдромом Стівенса–Джонсона (SJS), токсичним епідермальним некролізом (TEN) та реакцією на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть нести загрозу життю або призвести до летального наслідку.

Пацієнти мають бути поінформовані про можливі ознаки та симптоми тяжких шкірних побічних реакцій EM/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 EM/SJS/TEN/DRESS.

*Вплив на результати лабораторних досліджень*

Підвищений рівень CgA може впливати на результати досліджень при діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування лікарським засобом слід тимчасово припинити принаймні за 5 діб до проведення оцінки рівня CgA (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо рівні CgA та гастрину не повернулися в діапазон норми після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 діб після відміни лікування ІПП.

Кожен флакон з лікарським засобом Помпезо містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 40 мг, тобто його можна вважати таким, що не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Дотепер немає достатньої кількості даних про застосування езомепразолу 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 негативного 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. У період вагітності лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

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

Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність прямої або опосередкованої негативної дії езомепразолу на репродуктивну функцію за рахунок його токсичного впливу.

*Період годування груддю*

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко людини. Інформації про наслідки впливу езомепразолу на новонароджених / грудних дітей недостатньо. Враховуючи це, лікарський засіб 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 застосування.

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

Езомепразол чинить мінімальний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Зафіксовано такі побічні реакції як запаморочення (нечасто) і нечіткість зору (нечасто) (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку таких порушень пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

## ***Спосіб застосування та дози.***

Дорослі.

*Дозування.*

*Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо застосувати езомепразол перорально* Пацієнтам, які не можуть приймати езомепразол перорально, можна вводити лікарський засіб парентерально у дозі 20–40 мг 1 раз на добу.

Для пацієнтів із рефлюксним езофагітом рекомендована доза становить 40 мг 1 раз на добу.

Для пацієнтів, які одержують симптоматичне лікування рефлюксної хвороби, доза становить 20 мг 1 раз на добу.

При лікуванні виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗЗ, звичайна доза становить 20 мг 1 раз на добу.

Для запобігання виразкам шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовленим терапією НПЗЗ, пацієнтам групи ризику доза становить 20 мг 1 раз на добу.

Зазвичай лікування езомепразолом для внутрішньовенного введення короткотривале, пацієнтів слід переводити на його пероральне застосування якомога швидше.

*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 вводити 80 мг лікарського засобу у вигляді болюсної інфузії тривалістю 30 хвилин, після чого продовжувати введення лікарського засобу у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 8 мг/годину впродовж 3 діб (72 години).

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

*Спосіб застосування.*

Інструкції з 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) вводити у вигляді внутрішньовенної ін'єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини.

Доза 20 мг:

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

*Інфузії.*

Доза 40 мг:

відновлений розчин вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин.

Доза 20 мг:

половину відновленого розчину вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю

10–30 хвилин. Невикористаний розчин утилізувати.

Доза 80 мг:

відновлений розчин вводити у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин.

Доза 8 мг/годину:

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

Пацієнти особливих груп

*Пацієнти із порушеннями функції нирок*

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок корекція дози лікарського засобу не потрібна. Оскільки досвід застосування езомепразолу пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю обмежений, таким пацієнтам лікарський засіб слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Пацієнти з порушеннями функції печінки*

ГЕРХ: пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки корекція дози

лікарського засобу не потрібна. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

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

*Пацієнти літнього віку*

Корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Діти віком 1-18 років

*Дозування.*

*Як засіб для пригнічення шлункової секреції у разі, коли неможливо застосувати езомепразол перорально*

Пацієнтам, які не можуть приймати лікарський засіб перорально, у рамках періоду повного лікування ГЕРХ можна вводити лікарський засіб парентерально 1 раз на добу (дози вказані у таблиці нижче).

Зазвичай лікування за допомогою лікарського засобу для внутрішньовенного введення повинно тривати недовго, пацієнтів слід переводити на пероральний прийом езомепразолу якомога швидше.

Рекомендовані дози езомепразолу для внутрішньовенного введення

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

*Спосіб застосування.*

Інструкції з 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) вводити у вигляді внутрішньовенної ін’єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини.

Доза 20 мг:

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

Доза 10 мг:

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

*Інфузії.*

Доза 40 мг:

відновлений розчин вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин.

Доза 20 мг:

половину відновленого розчину вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10-30 хвилин. Невикористаний розчин утилізувати.

Доза 10 мг:

чверть відновленого розчину вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю

10-30 хвилин. Невикористаний розчин утилізувати.

*Інструкції з 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.

Якщо весь відновлений вміст флакона не потрібен, невикористаний розчин слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

*Розчин для ін’єкцій по 40 мг.*

Готувати 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.*

Готувати 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.*

Готувати 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.*

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 1 року як засіб для антисекреторної терапії у разі, коли пероральний прийом езомепразолу неможливий.

***Передозування.***

На даний час дані щодо навмисного передозування дуже обмежені. Симптоми, описані при прийомі езомепразолу в дозі 280 мг, включали симптоми 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 значною мірою зв'язується з білками плазми крові, тому його виведення за допомогою діалізу незначне. У разі передозування слід проводити симптоматичне та загальне підтримувальне лікування.

## *Побічні реакції.*

Серед тих побічних реакцій, які найчастіше виникали у клінічних дослідженнях та у період післяреєстраційного застосування езомепразолу, відзначаються головний біль, біль у животі, діарея і нудота. Крім того, профіль безпеки застосування езомепразолу однаковий для різних лікарських форм, показань для призначення лікування, вікових груп та груп пацієнтів. Дозозалежних небажаних реакцій не виявлено.

Нижче зазначені побічні реакції на езомепразол, виникнення яких реєстрували або підозрювали під час клінічних досліджень при його пероральному або внутрішньовенному застосуванні та в післяреєстраційний період при його пероральному застосуванні. Реакції наведені відповідно до частоти їх виникнення: дуже часто (> 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (частота 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, наприклад гарячка, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок.

*З боку обміну речовин та харчування:*

нечасто – периферичні набряки; рідко – гіпонатріємія; частота невідома – гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»); тяжка форма гіпомагніємії може корелювати з гіпокальціємією. Гіпомагніємія також може бути пов'язана з гіпокаліємією.

*З боку психіки:*

нечасто – безсоння; рідко – збудження, сплутаність свідомості, депресія; дуже рідко – агресія, галюцинації.

*З боку нервової системи:*

часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезія, сонливість; рідко – порушення смаку.

*З боку органів зору:*

нечасто – нечіткість зору.

*З боку органів слуху та рівноваги:*

нечасто – вертиго.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

рідко – бронхоспазм.

*З боку травного тракту:*

часто – біль у животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання, поліпи фундальних залоз (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 або без неї; дуже рідко – печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з наявними захворюваннями печінки.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

часто – реакції у місці введення*; нечасто – дерматит, свербіж, висипання, кропив’янка; рідко – алопеція, світлочутливість; 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 скелетно-м’язової та сполучної тканин:*

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 зафіксовано ниркову 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 езомепразолу протягом 3-х діб (72 години).

Незворотні 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 1 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 віком 1–5 років). Дані з безпеки лікарського засобу узгоджуються 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.***

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 ºС у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 40 мг у флаконі; 1 флакон у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Мефар Ілач Сан. А.Ш. /

Mefar Ilac San. A.S.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Рамазаноглу Мах. Енсар Джад. № 20, 34906 Курткой – Пендик/Стамбул, Туреччина /

Ramazanoglu Mah. Ensar Cad. No: 20, 34906 Kurtkoy – Pendik/Istanbul, Turkey.

**Заявник.**

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна /

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.