**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДЕСПАЗОЛ**

**(DESPAZOL)**

## *Склад:*

*діюча речовина:* esomeprazole;

1 флакон містить езомепразол натрію, що еквівалентно езомепразолу 40 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), натрію карбонат безводний.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* ліофілізована маса від білого до майже білого кольору, без видимих включень.

**Фармакотерапевтична група.**

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

## *Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, що пригнічує секрецію кислоти шлункового соку завдяки специфічному, спрямованому механізму дії. Він є специфічним інгібітором кислотної помпи парієтальних клітин. І R-, і S-ізомери омепразолу мають подібну фармакологічну 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 – кислотну помпу та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.

*Фармакодинамічні ефекти*

*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 протягом 13 годин та 17 годин протягом 24-годинного інтервалу у пацієнтів зі симптоматичною ГЕРХ. Ефект подібний незалежно від того, застосовується езомепразол перорально чи внутрішньовенно.

За допомогою площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) як опосередкованого параметра концентрації препарату у плазмі крові було продемонстровано залежність 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/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.

*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 подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні пацієнтів з ендоскопічно доведеною пептичною виразкою класу Ia, Iб, IIa або IIб (9 %, 43 %, 38 % та 10 % відповідно) за Форрестом рандомізували до груп застосування езомепразолу (n = 375) або плацебо (n = 389). Після ендоскопічного гемостазу пацієнтам вводили або езомепразол у дозі 80 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 30 хвилин із подальшою тривалою інфузією зі швидкістю 8 мг/годину, або плацебо протягом 72 годин. Після початкового 72-годинного періоду всіх пацієнтів переводили на відкритий пероральний прийом езомепразолу в дозі 40 мг протягом 27 днів для пригнічення кислотної секреції. Частота повторної кровотечі протягом 3 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 та плацебо становила відповідно 7,7 % та 13,6 %.

*Інші ефекти, пов'язані з пригніченням секреції кислоти*

У період лікування антисекреторними препаратами рівень гастрину в сироватці крові зростає у відповідь на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну А (CgA) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку.

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

На тлі 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 з будь-яких причин, у тому числі внаслідок застосування ІПП, призводить до збільшення у шлунку кількості бактерій, що зазвичай наявні у шлунково-кишковому тракті. Лікування ІПП може дещо збільшувати ризик шлунково-кишкових інфекцій, зумовлених, наприклад, *Salmonella* та *Campylobacter*, і у госпіталізованих пацієнтів, можливо, також *Clostridium difficile*.

*Діти*

Результати, отримані в процесі 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 з внутрішньостравохідним 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, щодо якої клінічна значимість була невідомою; розвитку атрофічного гастриту або карциноїдних пухлин не спостерігалося.

*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 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 в осіб із функціональним CYP2C19 ферментом, тобто швидких метаболізаторів.

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

Езомепразол повністю виводиться із плазми крові між прийомами, і 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 препарату в дозах 40 мг у вигляді внутрішньовенних ін’єкцій середня максимальна концентрація його у плазмі крові 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 з пероральним прийомом. Зафіксовано 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.

*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, імовірно, каталізується переважним чином CYP3A4. Після багаторазового перорального прийому езомепразолу в дозі 40 мг 1 раз на добу середня загальна експозиція була приблизно на 100 % вищою у повільних метаболізаторів, ніж в осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня максимальна концентрація у плазмі крові 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 в пацієнтів літнього віку (71-80 років).

*Стать*

Після одноразового перорального прийому езомепразолу в 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 1 раз на добу. Подібні відмінності спостерігалися при внутрішньовенному застосуванні езомепразолу. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.

*Порушення функції печінки*

Метаболізм езомепразолу в пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може бути порушеним. 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/годину протягом 71,5 години може бути достатнім. Езомепразол або його основні метаболіти не виявляють тенденції до накопичення при застосуванні 1 раз на добу.

*Порушення 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 не очікується у пацієнтів із порушеннями функції нирок.

## Клінічні характеристики.

### *Показання.*

*Дорослі*

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

- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) 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.

- Профілактика повторної кровотечі у пацієнтів після ендоскопічного лікування гострої кровотечі внаслідок виразки шлунка або дванадцятипалої кишки.

*Діти віком 1-18 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 до будь-якої з допоміжних речовин цього лікарського засобу.

Лікарський засіб Деспазол 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.*

*Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів*

*Інгібітори протеази*

Відзначена взаємодія омепразолу з 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 супутньо застосовувати ці препарати не рекомендується.

Супутнє застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спричиняло значне зниження експозиції атазанавіру (зниження AUC, максимальної концентрації ($C_{max}$) та мінімальної концентрації ($C_{min}$) приблизно на 75 %). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало вплив омепразолу на експозицію атазанавіру. Супутнє 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 1 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 %. Через подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу супутньо застосовувати езомепразол та атазанавір не рекомендується, а супутнє застосування езомепразолу та нелфінавіру протипоказане.

Підвищення концентрації саквінавіру (що застосовувався одночасно з ритонавіром) у сироватці крові (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 (застосовували одночасно з ритонавіром) та ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром). Езомепразол у дозі 20 мг на добу не впливав на експозицію ампренавіру (у поєнанні з ритонавіром або окремо). Застосування омепразолу в дозі 40 мг на добу не змінювало експозицію лопінавіру (у поєднанні з ритонавіром).

*Метотрексат*

При застосуванні метотрексату разом із ІПП його рівень підвищувався у деяких пацієнтів. Може бути потрібне тимчасове припинення прийому езомепразолу при застосуванні метотрексату у високих дозах.

*Такролімус*

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялося про підвищення 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 pH*

Пригнічення шлункової секреції на тлі 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 у 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. Необхідно посилити моніторинг концентрації дигоксину у крові пацієнта.

*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, концентрація цих препаратів у плазмі крові може 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/годину) не проводили. Вплив езомепразолу на лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19, на тлі такого режиму лікування може бути більш вираженим, тому за пацієнтами протягом триденного періоду внутрішньовенного введення препарату слід пильно стежити щодо розвитку побічних реакцій.

*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 мінімальні концентрації фенітоїну у плазмі крові хворих на епілепсію зростали на 13 %. Рекомендується контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі крові на початку терапії езомепразолом та при її припиненні.

*Вориконазол*

Застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) спричиняло зростання $C_{max}$ та $AUC_{\tau}$ вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

*Цилостазол*

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

*Цизаприд*

Супутній пероральний прийом 40 мг езомепразолу та цизаприду у здорових добровольців призводив до збільшення AUC на 32 %, а періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) – на 31 %, але значного підвищення $C_{max}$ цизаприду у плазмі крові відзначено не було. Невелике подовження інтервалу QTc, що спостерігалося при застосуванні цизаприду окремо, не збільшувалося при застосуванні цизаприду у комбінації з езомепразолом.

*Варфарин*

При супутньому пероральному застосуванні 40 мг езомепразолу пацієнтами, які приймали варфарин у рамках клінічного дослідження, час зсідання крові залишався у межах інтервалу припустимих значень. Однак у постмаркетинговий період на тлі застосування перорального езомепразолу було зафіксовано кілька окремих випадків клінічно значущого підвищення МНС 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/підтримуюча 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 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) порівняно зі 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 щодо основних серцево-судинних явищ. Як запобіжний захід одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

*Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії*

*Амоксицилін або хінідин*

Доведено, 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*

*Лікарські засоби, які є інгібіторами CYP2C19 та/або CYP3A4*

Езомепразол метаболізується CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє пероральне застосування езомепразолу та інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) призводило до подвоєння AUC езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітору CYP2C19 і 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 є індукторами CYP2C19 та/або CYP3A4*

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

*Діти*

Дослідження взаємодії проводили тільки у дорослих.

## *Особливості застосування.*

У разі будь-яких тривожних симптомів (наприклад, 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 езомепразол може приховувати симптоми та затримувати встановлення діагнозу.

*Шлунково-кишкові інфекції*

Терапія ІПП може дещо збільшувати 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- 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 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.

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

*Ризик виникнення переломів*

Інгібітори протонної помпи, 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 керівництв, 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 необхідно негайно звернутися до лікаря, який розгляне необхідність припинення застосування препарату. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії ІПП може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших ІПП.

*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 з 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. Як запобіжний захід не рекомендується одночасно застосовувати езомепразол та клопідогрель.

*Серйозні шкірні реакції*

Дуже рідко повідомлялося про серйозні шкірні реакції, які можуть загрожувати життю, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS), що були пов'язані з лікуванням езомепразолом.

Пацієнтів необхідно повідомити про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та рекомендувати негайно звертатися до лікаря при виникненні будь-яких характерних ознак або симптомів.

Езомепразол слід негайно відмінити при появі ознак та симптомів тяжких шкірних реакцій і за необхідності надати медичну допомогу/спостереження.

Повторне застосування препарату не слід проводити у пацієнтів з мультиформною еритемою, синдромом Стівенса-Джонсона, токсичним епідермальним некролізом або медикаментозною реакцією з еозинофілією та системними проявами (DRESS).

*Вплив на результати лабораторних аналізів*

Підвищений рівень CgA може 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 нормалізувалися після початкового вимірювання, потрібно провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування ІПП.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Дані щодо застосування езомепразолу у 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 або опосередкованого шкідливого впливу на ембріофетальний розвиток. Дані досліджень рацемічної суміші у тварин не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на вагітність, пологи чи післяпологовий розвиток. Призначати езомепразол вагітним жінкам слід 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 чи опосередкованої шкідливої дії препарату на репродуктивну функцію за рахунок його токсичного впливу.

*Період годування груддю*

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко. Досліджень з участю жінок, які годують груддю, не проводили. Тому 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 застосування препарату.

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

Лікарський засіб Деспазол виявляє мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Зафіксовано такі побічні 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, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення*

Пацієнтам, які не можуть приймати лікарський засіб перорально, можна вводити препарат парентерально у дозі 20-40 мг 1 раз на добу. Доза для пацієнтів із рефлюксним езофагітом становить 40 мг 1 раз на добу. Доза для пацієнтів, які одержують симптоматичне лікування рефлюксної хвороби, 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 слід призначати лікарський засіб у дозі 20 мг 1 раз на

добу.

Зазвичай лікування за допомогою лікарського засобу для внутрішньовенного введення є короткотривалим, пацієнтів слід переводити на пероральне застосування лікарського засобу 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 продовжують введення препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 8 мг/годину впродовж 3 днів (72 годин).

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 для 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 слід 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 слід утилізувати.

Доза 80 мг

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

Доза 8 мг/год

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»).

*Порушення функції нирок*

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок корекція дози не є необхідною. Оскільки досвід застосування препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю обмежений, таких пацієнтів слід лікувати 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 езомепразолу 20 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Виразки, що кровоточать: пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна; пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки після введення початкової болюсної дози препарату езомепразол для інфузій 80 мг подальше введення препарату 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 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, у рамках періоду повного лікування ГЕРХ можна вводити препарат парентерально 1 раз на добу (дози вказані у таблиці нижче).

Зазвичай лікування за допомогою препарату для внутрішньовенного введення триває недовго, пацієнтів слід переводити на пероральний прийом лікарського засобу 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 для приготування відновленого розчину наведені у даному розділі нижче («Інструкції для 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 слід утилізувати.

Доза 10 мг

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

Доза 10 мг

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

*Інструкції для застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)*

Перед застосуванням відновлений розчин слід візуально оглянути на наявність часток та зміни забарвлення. Потрібно 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 1 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.*

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

## *Передозування.*

Досвід навмисного передозування дотепер дуже обмежений. Симптомами, що виникали внаслідок пероральному прийому дози 280 мг, були прояви з боку шлунково-кишкового тракту та слабкість. Одноразовий 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 з білками плазми крові, тому погано виводиться за допомогою діалізу. Як і у випадку будь-якого передозування, слід надати симптоматичне лікування та вжити загальних підтримуючих заходів.

## *Побічні реакції.*

*Резюме профілю безпеки*

Серед тих побічних реакцій, які найчастіше зустрічаються під час проведення клінічних досліджень (а також у період післяреєстраційного застосування препарату), зафіксовано головний біль, біль у животі, діарею та нудоту. Окрім того, профіль безпеки застосування езомепразолу є однаковим для різних лікарських форм препарату, показань для призначення лікування, вікових груп та популяцій пацієнтів. Дозозалежних побічних реакцій виявлено не було.

Нижченаведені побічні реакції на препарат були виявлені або підозрювалися у програмі клінічних досліджень езомепразолу при його пероральному або внутрішньовенному застосуванні, а також під час постмаркетингового спостереження за пероральним застосуванням препарату. Реакції розподілені за категоріями та 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.

*Психічні розлади*

*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 дихальної системи, органів 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:* збільшення рівня печінкових ферментів.

*Рідко:* гепатит із жовтяницею або 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, висипання, кропив’янка.

*Рідко:* алопеція, фоточутливість.

*Дуже рідко:* поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS).

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

*З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини*

*Нечасто:* переломи стегна, зап’ястя 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 повідомлялося про 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 протягом 3 діб (72 годин).

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.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

*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 лікарського засобу було залучено 57 пацієнтів (у тому числі 8 дітей у віці 1-5 років). Дані з безпеки препарату узгоджуються з відомим профілем безпеки езомепразолу, нових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

***Термін придатності.*** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

***Несумісність.***

Не застосовувати розчинники, які не зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози». Не змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.**

По 1 флакону зі скла, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком, спорядженим кришкою фліп-оф, що забезпечує контроль першого відкриття, у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Напрод Лайф Саєнсес Пвт. Лтд.

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

Джі-17/1, Ем.Ай.Ді.Сі., Тарапур, Бойсар, Діст-Тейн 401506, штат Махараштра, Індія.

**Заявник.**

М. Біотек Лтд.

**Місцезнаходження заявника.**

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія.