

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ПЕМОЗАР**

**(PEMOZAR)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* esomeprazole;

1 флакон містить езомепразолу натрію еквівалентно езомепразолу 40 мг;

*допоміжні речовини:* динатрію едетат, натрію гідроксид (для коригування рН).

**Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій та інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* ліофілізована маса від білого до майже білого кольору.

### **Фармакотерапевтична група.**

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Езомепразол є S-ізомером омепразолу; він знижує секрецію шлункової кислоти шляхом специфічного цільового механізму дії. Езомепразол є специфічним інгібітором кислотної помпи у парієтальній клітині. R- та S-ізомери омепразолу мають однакову фармакодинамічну активність.

### Місце та механізм дії

Езомепразол є слабкою основою; він концентрується та трансформується в активну форму у висококислотному середовищі секреторних каналців парієтальної клітини, де він пригнічує фермент Н К -АТФази кислотної помпи та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.

### Вплив на секрецію шлункової кислоти

Через 5 днів перорального застосування езомепразолу по 20 мг та 40 мг у пацієнтів з симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) рівень внутрішньошлункового рН вище 4 впродовж доби зберігався в середньому протягом 13 годин та 17 годин відповідно. Цей ефект є однаковим незалежно від шляху введення езомепразолу — перорального або внутрішньовенного.

За допомогою площі під кривою «концентрація — час» (AUC) як опосередкованого параметра плазмової концентрації було продемонстровано зв'язок між пригніченням кислотної секреції та експозицією після перорального застосування езомепразолу.

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

#### Терапевтичні ефекти пригнічення секреції кислоти

Лікування рефлюкс-езофагіту езомепразолом в дозі 40 мг було успішним приблизно у 78 % пацієнтів через 4 тижні та у 93 % пацієнтів через 8 тижнів перорального прийому.

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

Під час лікування антисекреторними препаратами рівень гастрину в сироватці крові збільшується у відповідь на зниження секреції кислоти.

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

У деяких пацієнтів під час довготривалого лікування пероральним езомепразолом спостерігалось збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (ЕХЛ), яке, можливо, пов'язане з підвищеними сироватковими рівнями гастрину.

Є повідомлення про дещо підвищену частоту виникнення шлункових glandулярних кіст при довготривалому лікуванні пероральними антисекреторними препаратами. Ці зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції кислоти. Вони є доброякісними та, ймовірно, оборотними.

Зниження кислотності шлункового соку із будь-яких причин, у тому числі внаслідок застосування інгібіторів протонної помпи збільшує у шлунку кількість бактерій, що зазвичай присутні у шлунково-кишковому тракті. Лікування інгібіторами протонної помпи підвищує ризик шлунково-кишкових інфекцій, зумовлених, наприклад, *Salmonella* та *Campylobacter*, а у госпіталізованих пацієнтів, — можливо, також *Clostridium difficile*.

#### Діти

Результати, отримані в процесі досліджень за участю пацієнтів дитячого віку, показують, що дози езомепразолу 0,5 мг/кг і 1,0 мг/кг у немовлят віком < 1 місяця і 1-11 місяців відповідно

знижують середній відсоток часу з внутрішньостравохідним рН < 4.

Профіль безпеки застосування препарату виявився подібним до такого у дорослих.

### *Фармакокінетика.*

#### Розподіл

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

#### Метаболізм та виведення

Езомепразол повністю метаболізується за участю системи цитохрому P450 (CYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфного ізоферменту CYP2C19, відповідального за утворення гідрокси- та дезметилметаболітів езомепразолу. Інша частина залежить від іншого специфічного ізоферменту, CYP3A4, який відповідає за утворення езомепразолу сильфону — основного метаболіту в плазмі крові.

Параметри, що наводяться нижче, головним чином відображають фармакокінетику в осіб із функціональним ферментом CYP2C19, тобто швидких метаболізаторів.

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

Езомепразол повністю виводиться із плазми між прийомами дози та не має тенденції до кумуляції при застосуванні препарату один раз на добу.

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 % вихідної сполуки виводиться з сечею.

Загальна експозиція (AUC) зростає при повторному застосуванні езомепразолу. Це зростання залежить від дози і спричиняє нелінійну залежність між дозою й AUC після повторного застосування. Така залежність від часу та дози зумовлена зниженням пресистемного метаболізму і 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 становить приблизно 13,6 мкмоль/л. Середня максимальна плазмозна концентрація після відповідних пероральних доз становить приблизно 4,6 мкмоль/л. Менше зростання (приблизно на 30 %) загальної експозиції відзначається при внутрішньовенному застосуванні порівняно із пероральним прийомом. Відзначено 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  $2,9 \pm 1,5$  % населення не має функціонального ферменту CYP2C19 і називається повільними метаболізаторами. У цих осіб метаболізм езомепразолу, ймовірно, каталізується переважним чином CYP3A4. Після багаторазового перорального прийому езомепразолу у дозі 40 мг один раз на добу середня загальна експозиція була приблизно на 100 % вищою у повільних метаболізаторів, ніж у осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня максимальна концентрація у плазмі була підвищена приблизно на 60 %. Подібні відмінності спостерігалися і при внутрішньовенному введенні езомепразолу. Ці дані не вимагають змін у дозуванні езомепразолу.

### Стать

Після одноразового перорального прийому езомепразолу у дозі 40 мг середня загальна експозиція у жінок приблизно на 30 % вища, ніж у чоловіків. Залежної від статі різниці не відзначається при повторному застосуванні препарату один раз на добу. Подібні відмінності спостерігалися при внутрішньовенному застосуванні езомепразолу. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.

### Порушення функції печінки

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

### Порушення функції нирок

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

### Пацієнти літнього віку

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

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

#### Дорослі

- Антисекреторна терапія у випадках, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад:
  - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу;

- лікування виразок шлунка, пов'язаних з терапією нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);
- попередження виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних з терапією НПЗЗ, у пацієнтів, які входять до групи ризику.
  - Короткотривале підтримання гемостазу та профілактика повторної кровотечі у пацієнтів після ендоскопічного лікування гострої кровотечі виразки шлунка або дванадцятипалої кишки.

### Діти та підлітки віком від 1 до 18 років

- Антисекреторна терапія у випадках, 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 езомепразолу, інших заміщених бензімідазолів або будь-якої із допоміжних речовин цього лікарського засобу. 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 лікарських засобів

##### *Інгібітори протеази*

Відзначена взаємодія омепразолу із деякими інгібіторами протеази. Клінічна значущість та механізми цих взаємодій не завжди відомі. Підвищення рівня рН 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 один раз на добу) з атазанавіром 300 мг / ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спричинило значне зниження експозиції атазанавіру (зниження AUC,  $C_{max}$  та  $C_{min}$  приблизно на 75 %). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на експозицію атазанавіру. 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 один раз на добу без застосування омепразолу в дозі 20 мг на добу. Супутнє застосування омепразолу (40 мг на добу) зменшувало середні значення AUC,  $C_{max}$  та  $C_{min}$  нелфінавіру на 36-39 %, а середні значення AUC,  $C_{max}$  та  $C_{min}$  фармакологічно активного метаболіту M8 на 75-92 %. Через подібність фармакодинамічних ефектів і фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу супутньо застосовувати езомепразол і атазанавір не рекомендується (див. розділ

«Особливості застосування»), а супутнє застосування езомепразолу і нелфінавіру протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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

#### *Метотрексат*

При застосуванні метотрексату разом із ІПП (інгібітор протонної помпи) його рівень підвищувався у деяких пацієнтів. Може бути потрібне тимчасове припинення прийому езомепразолу при застосуванні метотрексату у великих дозах.

#### *Такролімус*

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялось про підвищення рівня такролімусу в сироватці 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 секреції на тлі терапії езомепразолом та іншими ІПП може призводити до послаблення або посилення всмоктування лікарських засобів, абсорбція яких залежить від рівня рН шлункового соку. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що зменшують кислотність шлункового соку, всмоктування таких препаратів, як кетоназол, ітраконазол та ерлотиніб, може послаблюватися, а всмоктування дигоксину — посилюватися в період застосування езомепразолу. При одночасному 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. Таким чином, при одночасному застосуванні езомепразолу з ліками, що метаболізуються ферментом CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн тощо, концентрації цих лікарських засобів у плазмі можуть зрости, тому потрібне зниження їх дози.

Дослідження взаємодії *in vivo* із застосуванням форми препарату для внутрішньовенного введення у великих дозах (80 мг 8 мг/год) не проводилися. Вплив езомепразолу на лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19, на тлі такого режиму лікування може бути більш вираженим, і за пацієнтами протягом 3-денного 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 і фенітоїну мінімальні концентрації фенітоїну у плазмі крові хворих на епілепсію зростали на 13 %. Рекомендується контролювати концентрації фенітоїну у плазмі на початку терапії езомепразолом та при її припиненні.

#### *Вориконазол*

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

#### *Цилостазол*

Омепразол, як і езомепразол, діє як інгібітор CYP 2C19. Застосування омепразолу в дозі 40 мг здоровими добровольцями під час дослідження призводило до збільшення  $C_{max}$  та площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) цилостазолу на 18 і 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів — на 29 і 69 % відповідно.

#### *Цизаприд*

У здорових добровольців одночасне пероральне застосування 40 мг езомепразолу і цизаприду призводило до збільшення AUC на 32 % та збільшення часу напіввиведення на 31 %, але суттєвого збільшення пікових рівнів цизаприду у плазмі крові не спостерігалось. При застосуванні тільки цизаприду спостерігалось незначне подовження інтервалу QTc, яке далі не збільшувалося при призначенні цизаприду в 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 фоні застосування перорального езомепразолу були відзначені кілька окремих випадків клінічно значущого підвищення МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) при супутньому застосуванні цих препаратів. Рекомендується проводити моніторинг на початку та наприкінці супутнього застосування езомепразолу і 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 аденозиндифосфатом (АДФ) агрегації тромбоцитів в середньому на 14 %.

Під час проведення дослідження за участю здорових добровольців, коли клопідогрель застосовувався разом із езомепразолом і ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у фіксованій комбінації доз (20 мг 81 мг відповідно) у порівнянні з застосуванням клопідогрелю у вигляді монотерапії, відзначалося зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на

40 %. Однак максимальні рівні інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів у цих осіб були однаковими в групі застосування клопідогрелю як монотерапії і в групі застосування клопідогрелю разом з езомепразолом і АСК. 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 і клопідогрелю необхідно уникати.

#### Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

##### *Амоксицилін або хінідин*

Езомепразол не продемонстрував клінічно значущого впливу на фармакокінетику амоксициліну та хінідину.

##### *Напроксен або рофекоксиб*

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

#### Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

Езомепразол метаболізується ферментами CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє пероральне застосування езомепразолу й інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) призводило до подвоєння експозиції (AUC) езомепразолу. Одночасне застосування езомепразолу і комбінованого інгібітору CYP2C19 та CYP3A4 може призвести до підвищення більш ніж у два рази експозиції езомепразолу. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 — вориконазол — підвищував AUC<sub>т</sub> езомепразолу на 280 %. У таких випадках не завжди потрібне коригування дози езомепразолу. Проте слід розглянути необхідність коригування дози для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю та у випадках, коли показане довготривале лікування.

#### *Лікарські засоби, які індукують активність CYP2C19 та CYP3A4*

Препарати, що індукують CYP2C19, CYP3A4 чи обидва ферменти (такі як рифампіцин чи трава звіробою), можуть спричиняти зниження рівнів езомепразолу у сироватці крові шляхом прискорення його метаболізму.

#### Діти

Дослідження лікарської взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

#### **Особливості застосування.**

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

#### Шлунково-кишкові інфекції

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



### Всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>

Езомепразол, як і всі препарати, що блокують секрецію кислоти, може пригнічувати всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> (ціанокобаламіну) внаслідок гіпо- або ахлоргідрії. Це слід мати на увазі щодо пацієнтів зі зниженим запасом вітаміну в організмі або факторами ризику погіршеного всмоктування вітаміну В<sub>12</sub> 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 і лишатися непоміченим. У більшості пацієнтів із гіпомагніємією стан покращувався після замісної терапії магнієм та припинення прийому 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

ІПП, особливо при застосуванні у високих дозах та протягом тривалого періоду (>1 року), дещо підвищують ризик перелому стегна, зап'ястя та хребта, переважно у пацієнтів літнього віку чи з іншими факторами ризику. Результати оглядових досліджень свідчать, що ІПП підвищують 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 чинних клінічних рекомендацій, також їм потрібно отримувати належну кількість вітаміну D та кальцію.

### Підгострий шкірний червоний вовчак

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

### Серйозні шкірні побічні реакції (SCARs)

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

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

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

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

### Вплив на результати лабораторних аналізів

Підвищений рівень СgА може заважати діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб цього уникнути, слід тимчасово припинити застосування езомепразолу щонайменше за п'ять днів до вимірювання рівня СgА. Якщо рівень СgА та гастрину не нормалізувався після початкового вимірювання, необхідно провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування ІПП.

1 флакон з лікарським засобом містить менше 1 ммоль натрію, тобто лікарський засіб практично вільний від натрію.

### Застосування у період вагітності або годування груддю.

#### Вагітність

Дані щодо застосування езомепразолу в період вагітності обмежені. Деяка 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 вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив езомепразолу на розвиток ембріона/плода. Дослідження на тваринах із застосуванням рацемічної суміші не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, пологи або постнатальний розвиток. Призначати езомепразол вагітним жінкам слід з обережністю.

Певна 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 шкідливої дії препарату на репродуктивну функцію за рахунок його токсичного впливу.

#### Період годування груддю

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко. Дослідження за участю жінок, які годують груддю, не проводилися. Тому 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 препарату.

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

Езомепразол виявляє мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Повідомляється про такі 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.**

#### Дорослі

*Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення*

Пацієнтам, які не можуть приймати препарат перорально, призначають парентеральне введення езомепразолу в дозі 20–40 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з рефлюкс-езофагітом слід призначати дозу 40 мг 1 раз на добу. Пацієнтам з ГЕРХ, які одержують симптоматичне лікування, слід призначати дозу 20 мг 1 раз на добу.

Для лікування виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовлених застосуванням НПЗЗ, звичайна доза становить 20 мг 1 раз на добу. Для профілактики виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовлених застосуванням НПЗЗ, пацієнтам, що входять до групи ризику, слід призначати дозу 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.

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

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

#### *Спосіб застосування*

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

#### Ін'єкції

Доза 40 мг. 5 мл відновленого розчину (8 мг/мл) вводять у вигляді внутрішньовенної ін'єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини.

Доза 20 мг. 2,5 мл, або половину відновленого розчину (8 мг/мл), вводять у вигляді внутрішньовенної ін'єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини. Невикористаний розчин утилізують.

#### Інфузії

Доза 40 мг. Відновлений розчин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин.

Доза 20 мг. Половину відновленого розчину вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин. Невикористаний розчин утилізують.

Болюсна доза 80 мг. Відновлений розчин вводять у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин.

Доза 8 мг/год. Відновлений розчин вводять у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 71,5 години (розрахована швидкість інфузії 8 мг/год).

#### *Пацієнти особливих груп*

##### Порушення функції нирок

Для пацієнтів із порушенням 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 езомепразолу для інфузій 80 мг подальше введення препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 4 мг/год протягом 71,5 години може бути достатнім (див. розділ «Фармакокінетика»).

##### Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

-

##### Діти віком 1-18 років

*Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо використовувати пероральний шлях введення*

Пацієнтам, які не можуть застосовувати препарат перорально, може бути призначено парентеральне введення препарату 1 раз на добу як частину курсу лікування ГЕРХ (дозування препарату див. у таблиці нижче).

Зазвичай курс внутрішньовенного лікування повинен бути короткотривалим, і пацієнта слід перевести на пероральне лікування якомога скоріше.

Рекомендовані дози езомепразолу для внутрішньовенного введення препарату

Вікова група	Лікування ерозивного рефлюксного езофагіту	Симптоматичне лікування ГЕРХ
1-11 років	Маса тіла < 20 кг: 10 мг 1 раз на добу Маса тіла ≥ 20 кг: 10 мг 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 із приготування відновленого розчину наведені у цьому розділі нижче («Інструкції із застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)»).

#### Ін'єкції

Доза 40 мг. 5 мл відновленого розчину (8 мг/мл) вводять у вигляді внутрішньовенної ін'єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини.

Доза 20 мг. 2,5 мл, або половину відновленого розчину (8 мг/мл), вводять у вигляді внутрішньовенної ін'єкції тривалістю щонайменше 3 хвилини. Невикористаний розчин утилізують.

#### Доза 10 мг

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

#### Інфузії

Доза 40 мг. Відновлений розчин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10-30 хвилин.

Доза 20 мг. Половину відновленого розчину вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10-30 хвилин. Невикористаний розчин утилізують.

#### Доза 10 мг

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

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

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

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

#### Розчин для ін'єкцій по 40 мг

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

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

#### Розчин для інфузій по 40 мг

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

#### Розчин для інфузій по 80 мг

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

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

### *Діти.*

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

### ***Передозування.***

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

### ***Побічні реакції.***

Серед тих небажаних реакцій, які найбільш часто зустрічаються під час проведення клінічних

досліджень (а також у період післяреєстраційного застосування препарату), відмічаються головний біль, біль у животі, діарея та нудота. Окрім того, профіль безпеки застосування препарату є однаковим для різних лікарських форм препарату, показань для призначення лікування, вікових груп та популяцій пацієнтів. Дозозалежних небажаних реакцій виявлено не було.

Нижченаведені небажані реакції на препарат були виявлені або підозрювалися у програмі клінічних досліджень езомепразолу при його пероральному чи внутрішньовенному застосуванні, а також під час постмаркетингового спостереження за пероральним застосуванням препарату. Реакції розподілено за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  —  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  —  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  —  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідома частота (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: периферичні набряки.

Рідко: гіпонатрієміяю

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: 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: підвищення рівнів печінкових ферментів.

Рідко: гепатит із жовтяницею або без неї.

Дуже рідко: печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з попередньо наявною хворобою печінки.

### *З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Часто: реакції в місці введення\*.

Нечасто: дерматит, свербіж, висип, кропив'янка.

Рідко: алопеція, фоточутливість.

Дуже рідко: мультиформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (TEN), реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

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

### *З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини*

Нечасто: перелом 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 одночасно з нирковою



недостатністю).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Дуже рідко: гінекомастія.

*Загальні порушення та реакції у місці введення*

Рідко: нездужання, посилення потовиділення.

\* Реакції в місці введення переважно спостерігалися у дослідженні із застосуванням високих доз протягом 3 днів (72 години).

Повідомлялося про поодинокі випадки необоротного порушення зору у критично хворих пацієнтів, які отримували внутрішньовенні ін'єкції омепразолу (рацемату), особливо у високих дозах, однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

*Повідомлення про 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/>.

*Педіатрична популяція*

Існують дані про дослідження із застосуванням езомепразолу протягом 4 днів при введенні 1 раз на добу дітям віком від 0 до 18 років (див. розділ «Фармакокінетика»). Всього до оцінки безпеки лікарського засобу було залучено 57 пацієнтів (8 дітей віком 1-5 років). Дані з безпеки застосування препарату узгоджуються із відомим профілем безпеки езомепразолу, і нових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 1 флакону з порошком у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд.

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

Барода Хайвей, Халол, Гуджарат, 389350, Індія.