

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Еманера®

(Emanera®)

Склад:

діюча речовина: езомепразол;

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

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

Лікарська форма. Капсули кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

20 мг:

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

40 мг:

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

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії

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

Після застосування 20 та 40 мг езомепразолу перорально початок дії препарату спостерігається впродовж однієї години.

Після повторного застосовування 20 мг езомепразолу один раз на добу протягом п'яти днів, на п'ятий день середня максимальна секреція кислоти після стимуляції пентагастрином знижується на 90 % при вимірюванні через 6-7 годин після прийому препарату.

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

За допомогою AUC як опосередкованого параметра концентрації препарату у плазмі крові було продемонстровано залежність між пригніченням секреції кислоти та експозицією після застосування препарату.

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

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

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

У період лікування антисекреторними препаратами рівні гастрину в сироватці крові зростають у відповідь на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну А (CgA) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку. Через підвищення рівня CgA можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Згідно з опублікованими даними щонайменше за 5 днів до вимірювання рівня CgA терапію інгібітором протонної помпи необхідно припинити. Якщо рівні CgA та гастрину не нормалізувалися через 5 днів після відміни терапії езомепразолом, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після її відміни.

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

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

Зменшення кислотності шлункового соку із будь-яких причин, у тому числі внаслідок

застосування інгібіторів протонної помпи, призводить до збільшення у шлунку кількості бактерій, що зазвичай присутні у шлунково-кишковому тракті. Лікування інгібіторами протонної помпи може дещо збільшувати ризик шлунково-кишкових інфекцій, зумовлених, наприклад, *Salmonella* та *Campylobacter*, і у госпіталізованих пацієнтів, можливо, також *Clostridium difficile*.

Клінічна ефективність

У двох дослідженнях з ранітидином як активним компаратором було показано кращу ефективність езомепразолу у лікуванні шлункових виразок у пацієнтів, які застосовують НПЗП, в тому числі циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) селективні НПЗП.

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

Педіатрична популяція

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

Езомепразол нестійкий у кислому середовищі, тому для перорального застосування слід застосовувати гранули з кишковорозчинним покриттям. В умовах *in vivo* лише незначна частина езомепразолу перетворюється на R-ізомер. Препарат швидко абсорбується: максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність езомепразолу після одноразового прийому дози 40 мг становить 64 % і зростає до 89 % на тлі щоденного прийому один раз на добу. Для дози 20 мг езомепразолу ці показники становлять 50 % і 68 % відповідно. Прийом їжі уповільнює та знижує всмоктування езомепразолу, проте це істотно не впливає на дію езомепразолу на внутрішньошлункову кислотність.

Розподіл

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

Біотрансформація

Езомепразол повністю піддається метаболізму за участю системи цитохрому Р450 (СYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфної ізоформи СYP2С19, яка відповідає за утворення гідрокси- та дезметилметаболітів езомепразолу. Метаболізм частини, що залишилася, забезпечується іншою специфічною ізоформою, СYP3А4, яка відповідає за утворення езомепразол сульфону, основного метаболіту, який виявляється в плазмі крові.

Виведення

Параметри, наведені нижче, відображають в основному характер фармакокінетики у пацієнтів з активним ферментом CYP2C19 (пацієнти з активним метаболізмом).

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

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

Лінійність/нелінійність

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

Пацієнти особливих груп

Повільні метаболізатори

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

Пацієнти літнього віку

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

Стать

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

Порушення функції печінки

Метаболізм езомепразолу у пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може бути порушеним. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки швидкість метаболізму знижується, внаслідок чого площа під кривою залежності концентрації езомепразолу в плазмі крові від часу зростає вдвічі. Тому максимальна доза препарату в

пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не повинна перевищувати 20 мг. Езомепразол або його основні метаболіти не виявляють тенденції до накопичення при застосуванні один раз на добу.

Порушення функції нирок

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

Педіатрична популяція

Діти віком 12-18 років

Після повторного застосування езомепразолу в дозі 20 мг та 40 мг загальна експозиція (AUC) та час до досягнення максимальної концентрації препарату у плазмі крові ($t_{\max}$) у дітей віком 12-18 років були схожими зі значеннями AUC і $t_{\max}$ у дорослих у разі застосування обох доз езомепразолу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

У поєднанні з відповідними антибактеріальними лікувальними засобами для ерадикації *Helicobacter pylori*:

- лікування виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої *Helicobacter pylori*;
- запобігання рецидиву пептичних виразок у пацієнтів з виразками, зумовленими *Helicobacter pylori*.

Пацієнти, які потребують тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП):

- загоєння виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗП;
- профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовлених застосуванням НПЗП, у пацієнтів, які належать до групи ризику.

Тривале лікування після внутрішньовенного застосування препарату для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок.

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона.

Діти віком від 12 років

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

У поєднанні з антибіотиками при лікуванні виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої *Helicobacter pylori*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, заміщених бензimidазолів або до будь-якої з допоміжних речовин.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших препаратів

Інгібітори протеази

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

Повідомлялося, що при супутньому застосуванні з омепразолом рівні атазанавіру та нелфінавіру у сироватці крові знижувалися, тому їх одночасне застосування не рекомендується. При супутньому застосуванні омепразолу (40 мг 1 раз на добу) разом з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців експозиція атазанавіру істотно знижувалася (значення AUC, $C_{\max}$ та $C_{\min}$ зменшувалися приблизно на 75 %). Збільшення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на експозицію атазанавіру. При супутньому застосуванні омепразолу (20 мг на добу) з атазанавіром 400 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців відзначалося зниження експозиції атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з експозицією, відзначеною при щоденному застосуванні 300 мг атазанавіру/100 мг ритонавіру без омепразолу в дозі 20 мг на добу. Супутнє застосування омепразолу (40 мг на добу) призводило до зменшення середніх значень AUC, $C_{\max}$ та $C_{\min}$ нелфінавіру на 36-39 %, а середні значення AUC, $C_{\max}$ та $C_{\min}$ фармакологічно активного метаболіту M8 знижувалися на 75-92 %. Через подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром (див. розділ «Особливості застосування»);

супутнє застосування езомепразолу з нелфінавіром протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

У ході супутньої терапії омепразолом (40 мг на добу) повідомлялося, що при застосуванні саквінавіру (у поєднанні з ритонавіром) його рівні в сироватці крові зростали (80-100 %). Лікування омепразолом у дозі 20 мг на добу не впливало на експозицію дарунавіру (у поєднанні з ритонавіром) та ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром). Лікування езомепразолом у дозі 20 мг на добу не впливало на експозицію ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром та без нього). Лікування омепразолом у дозі 40 мг на добу не впливало на експозицію лопінавіру (у поєднанні з ритонавіром).

Метотрексат

У деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівнів метотрексату на тлі спільного застосування з інгібіторами протонного насоса.

При призначенні метотрексату у високих дозах слід розглянути можливість тимчасової відміни езомепразолу.

Такролімус

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялося про збільшення рівня такролімусу в сироватці крові. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну); при необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.

Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від рН

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

Лікарські засоби, що метаболізуються з участю CYP2C19

Езомепразол є інгібітором CYP2C19, основного ферменту, що метаболізує езомепразол. Відповідно, при комбінації езомепразолу з препаратами, що метаболізуються за участю CYP2C19, такими як діазепам, циталолам, іміпрамін, клоніпрамін, фенітоїн тощо, концентрації цих препаратів у плазмі крові можуть зростати та може виникнути потреба у зменшенні їх дози. Це, зокрема, слід мати на увазі, коли езомепразол призначається для застосування в режимі «за потребою».

Діазепам

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

Фенітоїн

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

Вориконазол

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

Цилостазол

Омепразол, а також езомепразол діють як інгібітори CYP2C19. У ході перехресного дослідження застосування омепразолу у дозі 40 мг здоровим добровольцям підвищувало $C_{\max}$ та AUC цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.

Цизаприд

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

Варфарин

У клінічному дослідженні було показано, що при супутньому застосуванні езомепразолу у дозі 40 мг у пацієнтів на тлі терапії варфарином час коагуляції залишався у прийнятних межах. Однак у післяреєстраційному періоді повідомлялося про декілька окремих випадків клінічно значущого підвищення індексу міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) під час супутнього застосування цих лікарських засобів. Рекомендовано моніторинг на початку та після закінчення одночасного застосування езомепразолу на тлі терапії варфарином або іншими похідними кумарину.

Клопідогрель

Результати фармакокінетичної (ФК)/фармакодинамічної (ФД) взаємодії між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг/підтримуюча доза 75 мг на добу) і езомепразолом (перорально 40 мг на добу), отримані у ході проведення досліджень з участю здорових добровольців, показали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю в середньому на 40 % і зниження максимального показника інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів у середньому на 14 %.

Під час проведення дослідження з участю здорових добровольців, коли клопідогрель застосовували разом з езомепразолом та ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у фіксованій комбінації доз (20 мг 81 мг відповідно) порівняно з застосуванням клопідогрелю у вигляді монотерапії, відзначалося зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на 40 %.

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

У спостережних і клінічних дослідженнях отримано суперечливі дані щодо клінічних аспектів ФК/ФД взаємодії езомепразолу стосовно основних серцево-судинних явищ. Як запобіжний захід одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

Амоксицилін і хінідин

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

Напроксен або рофекоксиб

Протягом короточасних досліджень супутнього застосування езомепразолу з напроксом або рофекоксибом жодної фармакокінетичної взаємодії помічено не було.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

Лікарські засоби, які пригнічують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

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

Лікарські засоби, які індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

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

Педіатрична популяція

Дослідження лікарської взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Особливості застосування.

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

Довгострокове застосування препарату

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

Лікування у разі потреби

Пацієнти, які приймають Еманеру® у разі потреби, повинні бути проінструктовані про необхідність зв'язатися зі своїм лікарем при зміні характеру симптомів.

Ерадикація *Helicobacter pylori*

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

Шлунково-кишкові інфекції

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

Всмоктування вітаміну B₁₂

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

Гіпомагніємія

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

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

Ризик виникнення переломів

Інгібітори протонної помпи, особливо при застосуванні у великих дозах та протягом тривалого лікування (> 1 року), деякою мірою можуть підвищувати ризик перелому стегна, зап'ястка та хребта, головним чином у пацієнтів літнього віку або у разі наявності інших факторів ризику.

Дані, отримані у ході спостережних досліджень, свідчать про те, що інгібітори протонної помпи можуть підвищувати загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякі випадки такого збільшення кількості переломів можуть бути пов'язані з іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та адекватну кількість вітаміну D і кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак. Застосування інгібіторів протонної помпи пов'язують із дуже рідкими 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 Еманера®. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії інгібіторами протонної помпи може підвищити ризик його розвитку при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

Комбінація з іншими лікарськими засобами

Сумісне застосування езомепразолу з атазанавіром не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінації атазанавіру з інгібітором протонної помпи уникнути неможливо, рекомендується ретельно наглядати за пацієнтами в умовах стаціонару, а також підвищити дозу атазанавіру до 400 мг зі 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

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

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

Сахароза

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

Вплив на результати лабораторних досліджень

Через підвищення рівня хромограніну А (CgA) можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування езомепразолом потрібно припинити щонайменше за 5 днів до вимірювання рівнів CgA (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

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

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

Годування груддю

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

Фертильність

Результати досліджень рацемічної суміші омепразолу на тваринах вказують на відсутність впливу омепразолу на фертильність у разі перорального введення препарату.

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

Езомепразол чинить мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Повідомляється про такі небажані реакції як запаморочення (нечасто) і нечіткість зору (рідко) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо такі розлади спостерігаються, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

Введення через шлунковий зонд

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

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

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

Дорослі

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

- Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту

40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

Пацієнтам з невилікуваним езофагітом або стійкими симптомами рекомендується додатково застосовувати препарат протягом 4 тижнів.

- Довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву

20 мг 1 раз на добу.

- Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ)

Доза для пацієнтів без езофагіту становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами досягти не вдалося, пацієнту слід пройти додаткове обстеження. Після зникнення симптомів для їх подальшого контролю може бути достатнім застосування 20 мг 1 раз на добу. При необхідності можна перейти на прийом препарату у режимі «за потребою», тобто застосовувати препарат по 20 мг 1 раз на добу. Не рекомендується застосування препарату «за потребою» для подальшого контролю за симптомами пацієнтам з ризиком розвитку виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, які приймають НПЗП.

У комбінації з відповідними антибактеріальними лікувальними засобами для ерадикації *Helicobacter pylori*, а також для

- лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої *Helicobacter pylori*

- запобігання рецидиву пептичних виразок у пацієнтів з виразками, зумовленими *Helicobacter pylori*:

20 мг Еманери® з 1 г амоксициліну та 500 мг кларитроміцину двічі на добу протягом 7 днів.

Пацієнти, які потребують тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)

- Лікування виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗП:

звичайна доза становить 20 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 4-8 тижнів.

- Профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовлених застосуванням НПЗП, у пацієнтів, які належать до групи ризику

20 мг 1 раз на добу.

Тривале лікування після внутрішньовенного застосування препарату для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок:

40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів після внутрішньовенного застосування препарату для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок.

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона

Рекомендована початкова доза Еманери® становить 40 мг двічі на добу. У подальшому дозу препарату коригувати індивідуально; лікування триває, поки цього вимагають клінічні показання. Виходячи з наявних клінічних даних, у більшості пацієнтів контроль стану може бути досягнутий при дозах від 80 до 160 мг езомепразолу на добу. Якщо дози перевищують 80 мг на добу, дозу слід розділити і застосовувати двічі на добу.

Пацієнти особливих груп

Пацієнти з порушеною нирковою функцією

Пацієнтам з порушенням ниркової функції корекція дози не потрібна. Через обмеженість досвіду застосування препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю при лікуванні таких пацієнтів слід дотримуватися обережності (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушеною функцією печінки

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

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози препарату не потрібна.

Педіатрична популяція

Діти віком від 12 років

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

- Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту:

40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

Пацієнтам з невилікуваним езофагітом або стійкими симптомами рекомендується додатково застосовувати препарат протягом 4 тижнів.

- Довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву:

20 мг 1 раз на добу.

- Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ)

Доза для пацієнтів без езофагіту становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами досягти не вдалося, пацієнту слід пройти додаткове обстеження. Після купірування симптомів подальший контроль над ними може бути досягнутий шляхом застосування препарату в дозі 20 мг 1 раз на добу.

Лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої *Helicobacter pylori*

При виборі відповідної комбінованої терапії слід враховувати офіційні загальнодержавні, регіональні та місцеві рекомендації щодо бактеріальної резистентності, тривалості лікування (зазвичай 7 днів, але іноді до 14 днів) та належного застосування антибактеріальних препаратів. Лікування слід проводити під наглядом фахівця.

Таблиця 1. Рекомендації щодо дозування препарату

Маса тіла	Дозування
30-40 кг	У комбінації з двома антибіотиками: Еманера® 20 мг, амоксицилін 750 мг і кларитроміцин 7,5 мг/кг маси тіла – всі препарати застосовуються одночасно два рази на добу протягом одного тижня.
> 40 кг	У комбінації з двома антибіотиками: Еманера® 20 мг, амоксицилін 1 г і кларитроміцин 500 мг – всі препарати застосовуються одночасно два рази на добу протягом одного тижня.

Діти.

Еманеру® не слід застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо такого застосування відсутні.

Передозування.

На даний час дані щодо навмисного передозування дуже обмежені. Симптоми, описані при прийомі препарату в дозі 280 мг, включали симптоми з боку шлунково-кишкового тракту та слабкість. Разовий прийом езомепразолу в дозі 80 мг не викликав жодних негативних наслідків. Специфічний антидот невідомий. Езомепразол значним чином зв'язується з білками плазми крові, тому виведення за допомогою діалізу незначне. Як і при будь-якому передозуванні, слід надати симптоматичне та загальне підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Серед тих небажаних реакцій, які найчастіше виникають у ході (а також у період післяреєстраційного застосування препарату), відзначаються головний біль, біль у животі, діарея і нудота. Крім 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.

Перелік небажаних реакцій викладений у вигляді таблиці

Нижче зазначені небажані реакції на езомепразол, виникнення яких реєстрували або підозрювали під час клінічних досліджень препарату та у післяреєстраційний період застосування препарату. Жодна з реакцій не виявилася дозозалежною. Реакції наведені відповідно до частоти їх виникнення: дуже часто ($> 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних).

Таблиця 2

Клас систем органів	Частота	Небажаний ефект
З боку крові та лімфатичної системи	Рідко	Лейкопенія, тромбоцитопенія
	Дуже рідко	Агранулоцитоз, панцитопенія
З боку імунної системи	Рідко	Реакції гіперчутливості, наприклад пропасниця, 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	Рідко	Нечіткість зору
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, поліпи з фундальних залоз (доброякісні)
	Нечасто	Сухість у роті
	Рідко	Стоматит, шлунково-кишковий кандидоз
	Частота невідома	Мікроскопічний коліт
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів
	Рідко	Гепатит з жовтяницею або без неї
	Дуже рідко	Печінкові реакції, включаючи печінкову недостатність, енцефалопатію у пацієнтів з уже наявними захворюваннями печінки
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Дерматит, свербіж, висип, кропив'янка
	Рідко	Алопеція, світлочутливість
	Дуже рідко	Тяжкі шкірні реакції, включаючи поліморфну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
	Частота невідома	Підгострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	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 повідомляється про ниркову недостатність.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже рідко	Гінекомастія
Загальні розлади	Рідко	Нездужання, посилене потовиділення

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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