

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕКСІУМ

(NEXIUM®)

Склад:

діюча речовина: езомепразол;

1 флакон містить езомепразолу натрію 42,5 мг, що еквівалентно езомепразолу 40 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію гідроксид.

Лікарська форма.

Порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: пориста грудка або порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Лікарські засоби, що застосовуються при розладах кислотності. Інгібітори протонної помпи.
Код АТХА02В С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, що пригнічує секрецію кислоти шлункового соку завдяки специфічному, направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором кислотної помпи парієтальних клітин. І R-, і S-ізомери омепразолу мають подібну фармакологічну активність.

Місце та механізм дії

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

секрецію кислоти.

Вплив на секрецію шлункового соку

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

За допомогою AUC як опосередкованого параметра концентрації лікарського засобу 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 лікарського засобу у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 8 мг/годину 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.

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 подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні пацієнтів із ендоскопічно доведеною кровотечею пептичної виразки класу Іа, Іб, Іаа чи ІІб (9%, 43%, 38% та 10% відповідно) за Форрестом рандомізували до груп застосування лікарського засобу Нексіум, розчину для інфузій (n=375), або плацебо (n=389). Після ендоскопічного гемостазу пацієнтам вводили або езомепразол у дозі 80 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 30 хвилин із подальшою тривалою інфузією зі швидкістю 8 мг/годину або плацебо протягом 72 годин. Після початкового 72-годинного періоду всіх пацієнтів переводили на пероральний прийом лікарського засобу Нексіум у дозі 40 мг протягом 27 днів для пригнічення кислотної секреції. Частота повторної кровотечі протягом 3 діб становила 5,9 % у групі прийому лікарського засобу Нексіум та 10,3% у групі плацебо. Через 30 днів після терапії частота повторних кровотеч у групі прийому лікарського засобу Нексіум та плацебо становила відповідно 7,7% та 13,6%.

У період лікування антисекреторними лікарськими засобами рівні гастрину у сироватці зростають у відповідь на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну А (СgA) 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 слід припинити протягом періоду від 5 днів до 2 тижнів до вимірювань рівня СgА для того, щоб рівень СgА нормалізувався, оскільки цей показник може бути хибно підвищеним після лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП).

Під час довготривалої терапії езомепразолом як у дітей, так і в дорослих спостерігалось збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (ЕХК), яке, можливо, було спричинене підвищенням вмісту гастрину в сироватці крові. Ці результати вважаються клінічно незначущими.

На фоні довготривалого лікування пероральними антисекреторними лікарськими засобами відзначалося деяке зростання частоти утворення шлункових гландулярних кіст. Ці зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку, вони є доброякісними та проходять 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*.

Діти

У плацебо-контрольованому дослідженні (98 хворих віком від 1 до 11 місяців) оцінювались ефективність та безпека застосування лікарського засобу в пацієнтів із ознаками та симптомами ГЕРХ. Езомепразол 1 мг/кг один раз на добу вводили перорально протягом 2 тижнів (відкрита фаза), а 80 пацієнтів було включено протягом 4 додаткових тижнів (подвійна сліпа, фаза відміни лікування). Не спостерігалось суттєвої різниці між езомепразолом та плацебо стосовно досягнення первинної кінцевої точки та припинення лікування через погіршення симптомів.

У плацебо-контрольованому дослідженні (52 пацієнти віком <1 місяця) оцінювали ефективність та безпеку лікарського засобу в пацієнтів із симптомами ГЕРХ. Езомепразол 0,5 мг/кг один раз на добу вводили перорально протягом мінімум 10 днів. Не було суттєвої різниці між езомепразолом та плацебо стосовно первинної кінцевої точки зміни кількості випадків симптомів ГЕРХ у порівнянні з вихідним рівнем.

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

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 ECL-клітин незначного ступеня, стосовно якої клінічна значимість була невідомою; розвитку атрофічного гастриту або карциноїдних пухлин не відмічалось.

Фармакокінетика.

Розподіл

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

Біотрансформація

Езомепразол повністю метаболізується системою цитохрому Р450 (СYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфного СYP2C19, що відповідає за утворення гідрокси- та десметилметаболітів езомепразолу. Решта метаболізму забезпечується іншою специфічною ізоформою, СYP3A4, що відповідає за утворення езомепразолу сульфону, основного метаболіту у плазмі крові.

Виведення

Параметри, наведені нижче, відображають в основному характер фармакокінетики у пацієнтів з активним ферментом СYP2C19, у яких метаболізм відбувається швидко.

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

Езомепразол повністю виводиться із плазми між прийомами, і тенденції до його накопичення в організмі при застосуванні один 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. У сечі виявляється менше 1 % незміненого езомепразолу.

Лінійність/нелінійність

Загальна експозиція (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 СYP2C19 езомепразолом та/або його сульфоновим метаболітом.

При повторному застосуванні лікарського засобу в дозах 40 мг у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій середня максимальна концентрація його у плазмі становить приблизно 13,6 мкмоль/л. Середня максимальна плазматична 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.

Особливі групи пацієнтів

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 лікарського засобу 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 GERX 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 лікарського засобу 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 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 незначним чином змінюється у літніх осіб (71– 80 років).

Діти

У рандомізованому відкритому міжнародному дослідженні багатократних доз езомепразол застосовували шляхом 3-хвилинної ін'єкції один раз на добу протягом 4 днів. Всього в дослідження було залучено 59 дітей віком від 0 до 18 років, 50 з яких (7 дітей віком від 1 до 5 років) завершили дослідження та за результатами яких було оцінено фармакокінетику езомепразолу.

У таблиці 1 представлено результати системного впливу езомепразолу після внутрішньовенного застосування шляхом ін'єкції тривалістю 3 хвилини у педіатричних пацієнтів та дорослих здорових добровольців. Значення в таблиці 1 представлено у вигляді геометричних середніх (діапазону). Дозу 20 мг для дорослих застосовували шляхом інфузії тривалістю 30 хвилин. Максимальну рівноважну концентрацію препарату в плазмі крові ($C_{ss, max}$) оцінювали через 5 хвилин після введення дози у дітей у всіх вікових групах, а у дорослих пацієнтів — через 7 хвилин після введення дози 40 мг і по закінченню інфузії у дозі 20 мг.

Таблиця 1

Вікова група	Дозова група	AUC (мкмоль*г/л)	$C_{ss, max}$ (мкмоль/л)
0-1 місяць*	0,5 мг/кг (n = 6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 місяців*	1,0 мг/кг (n = 6)	10,5 (4,5-22,5)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 років	10 мг (n = 7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 років	10 мг (n = 8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 мг (n = 8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 мг (n = 6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 років	20 мг (n = 6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 мг (n = 8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Дорослі	20 мг (n = 22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 мг (n = 41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Вікова група від 0 до 1 місяця включала пацієнтів зі скоригованими віком (сума внутрішньоутробного віку та віку після народження у повних тижнях) ≥ 32 повних тижнів та < 44 повних тижнів. Вікова група від 1 до 11 місяців включала пацієнтів зі скоригованим віком ≥ 44 повних тижнів.

** Два пацієнта були виключені: один більш ймовірно у зв'язку зі зниженою активністю ізоферменту CYP2C19, другий — у зв'язку із супутнім застосуванням інгібітора ізоферменту CYP3A4.

Згідно з побудованою моделлю $C_{ss, max}$ після внутрішньовенного введення езомепразолу шляхом 10-хвилинної, 20-хвилинної та 30-хвилинної інфузії зменшиться в середньому, на 37-49%, 54-66% та 61-72% відповідно у всіх вікових групах та групах дозування у порівнянні зі значенням $C_{ss, max}$ після 3-хвилинної ін'єкції.

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 від 1 до 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, інших заміщених бензimidазолів або до будь-якої із допоміжних речовин, перерахованих у розділі «Склад».

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 активності CYP2C19.

Повідомлялося, що при супутньому застосуванні з омепразолом рівні атазанавіру та нелфінавіру в сироватці крові знижувалися, тому їх одночасне застосування не рекомендується. Супутнє застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спричиняло 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 не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром (див. розділ «Особливості застосування»); супутнє застосування езомепразолу з нелфінавіром 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 його рівні підвищувалися у деяких пацієнтів. При призначенні метотрексату в високих дозах слід розглянути можливість тимчасової відміни езомепразолу.

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 pH

Зменшення кислотності шлункового соку під час лікування езомепразолом та іншими ІПП (інгібітор протонної помпи) може знижувати або підвищувати абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від рівня pH шлункового соку. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що зменшують кислотність шлункового соку, всмоктування таких лікарських засобів, як кетоконазол, ітраконазол та ерлотиніб, може послаблюватися, а всмоктування дигоксину – посилюватися в 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. Слід посилити моніторинг концентрації дигоксину у крові пацієнта.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19

Езомепразол пригнічує CYP2C19 – основний фермент, що метаболізує езомепразол. Тому при поєднанні езомепразолу із лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, клоніпрамін, фенітоїн тощо, концентрації цих лікарських засобів у плазмі можуть зростати і може бути потрібним зменшення їх доз. Дослідження взаємодії *in vivo* із застосуванням форми лікарського засобу для внутрішньовенного введення у великих дозах (80 мг 8 мг/годину) не проводилися. Вплив езомепразолу на лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19, на фоні такого режиму лікування може бути більш вираженим, і за пацієнтами протягом 3-денного періоду внутрішньовенного введення лікарського засобу слід пильно стежити щодо розвитку небажаних явищ.

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 концентрації фенітоїну у плазмі на початку терапії езомепразолом та при її припиненні.

Вориконазол

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

Цилостазол

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

Цизаприд

Супутній пероральний прийом 40 мг езомепразолу та цизаприду у здорових добровольців призводив до збільшення площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) на 32%, а періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) – на 31%, але значного підвищення максимальної концентрації цизаприду у плазмі крові відзначено не було. Незначного подовження інтервалу QTc, яке спостерігалось при монотерапії цизапридом, при застосуванні цизаприду в комбінації з езомепразолом не відмічалось.

Варфарин

У клінічному дослідженні було показано, що при супутньому пероральному застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг у пацієнтів на фоні терапії варфарином час коагуляції залишався в прийнятних межах. 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 лікарських засобів. 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) 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 великих серцево-судинних подій. Як запобіжний захід одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

Амоксицилін або хінідин

Було показано що езомепразол клінічно значуще не впливав на фармакокінетику амоксициліну або 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

Лікарські засоби, які індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

Езомепразол метаболізується CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє пероральне застосування езомепразолу та інгібітора CYP3A4 кларитроміцину (500 мг двічі на добу) призводило до подвоєння експозиції (AUC) езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітора CYP2C19 та CYP3A4 може призводити до зростання експозиції езомепразолу більше ніж удвічі. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол збільшував AUC езомепразолу 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 індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

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

Діти

Дослідження лікарської взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

У разі будь-яких тривожних симптомів (таких як, 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 лікарський засіб Нексіум може приховувати симптоми та затримувати встановлення діагнозу.

-

Шлунково-кишкові інфекції

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

Всмоктування вітаміну B₁₂

Езомепразол, як і всі лікарські засоби, що блокують секрецію кислоти, може пригнічувати всмоктування вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) внаслідок гіпо- чи ахлоргідрії. Це слід мати на увазі щодо пацієнтів зі зниженим запасом вітаміну в організмі або факторами ризику погіршеного всмоктування вітаміну B₁₂ при довготривалій терапії.

Гіпомагніємія

Випадки тяжкої гіпомагніємії відзначалися у пацієнтів, які приймали інгібітори протонної помпи (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 лікарськими засобами, здатними спричиняти гіпомагніємію (наприклад з 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 чи з іншими факторами ризику. Результати оглядових досліджень свідчать, що інгібітори протонної помпи 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 рекомендацій; також їм слід отримувати належну кількість вітаміну D та кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак

Застосування інгібіторів протонної помпи 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 лікарського засобу Нексіум. 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

Не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінації атазанавіру з інгібітором протонної помпи уникнути неможливо, рекомендується ретельно контролювати клінічний стан пацієнтів, а також підвищити дозу атазанавіру до 400 мг у поєднанні зі 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

Езомепразол – інгібітор CYP2C19. На початку та наприкінці терапії езомепразолом слід враховувати можливість взаємодії із лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C19. Відзначено взаємодію між клопідогрелем та омепразолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значущість цієї взаємодії точно не визначена. Як запобіжний захід не рекомендується одночасно застосовувати езомепразол та клопідогрель.

Тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs)

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

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

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

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

Вплив на результати лабораторних аналізів

Через підвищення рівня хромограніну А (CgA) можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення 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 нормалізувались після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування інгібіторами протонної помпи.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування лікарського засобу Нексіум в період вагітності обмежені. Дещо більша кількість даних епідеміологічних досліджень застосування рацемічної суміші омепразолу в період вагітності свідчить про відсутність ризику вроджених вад розвитку та токсичного впливу лікарського засобу на плід. У дослідженнях езомепразолу на тваринах не було виявлено прямого чи опосередкованого шкідливого впливу лікарського засобу на розвиток ембріона/плода.

У дослідженнях рацемічної суміші на тваринах не було виявлено прямого чи опосередкованого шкідливого впливу на перебіг вагітності, пологи та постнатальний розвиток. Вагітним жінкам потрібно з обережністю призначати лікарський засіб Нексіум.

Помірна кількість даних про застосування лікарського засобу вагітним (від 300 до 1000 випадків вагітності) вказує на відсутність ризику вроджених вад розвитку або токсичного впливу езомепразолу на стан плода/здоров'я новонародженої дитини.

Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність прямої чи опосередкованої шкідливої дії лікарського засобу на репродуктивну функцію за рахунок його токсичного впливу.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко. Інформації про вплив езомепразолу на новонароджених/немовлят недостатньо. Езомепразол не слід застосовувати в період годування груддю.

Фертильність

Результати досліджень рацемічної суміші омепразолу на тваринах вказують на відсутність впливу омепразолу на фертильність у разі перорального застосування лікарського засобу.

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

Езомепразол має незначний 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.

Дозування

-

Дорослі

Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення. Пацієнтам, які не можуть приймати лікарський засіб перорально, можна вводити лікарський засіб парентерально у дозі 20-40 мг один раз на добу. Доза для пацієнтів із рефлюксним езофагітом становить 40 мг один раз на добу. Доза для пацієнтів, що одержують симптоматичне лікування рефлюксної хвороби, становить 20 мг один раз на добу.

При лікуванні виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗЗ, звичайна доза становить 20 мг один раз на добу. Для запобігання виразкам шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовленим терапією НПЗЗ, пацієнтам групи ризику призначають лікарський засіб у дозі 20 мг один 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 вводять 80 мг лікарського засобу у вигляді болюсної інфузії тривалістю 30 хвилин, після чого продовжують введення лікарського засобу 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 із приготування відновленого розчину наведені у даному розділі нижче, див. розділ «Спеціальні заходи безпеки при утилізації та поводженні з невикористаним лікарським засобом».

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/годину; термін придатності відновленого розчину вказаний у розділі «Термін придатності»).

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 порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу лікарського засобу Нексіум, яка становить 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 лікарського засобу Нексіум для інфузій 80 мг подальше введення лікарського засобу у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 4 мг/годину протягом 71,5 години може бути достатнім (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Діти

Дозування

-

Діти віком 1-18 років

Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення

Пацієнтам, які не можуть приймати лікарський засіб перорально, у межах періоду повного лікування ГЕРХ можна вводити лікарський засіб парентерально один раз на добу (дози вказано у таблиці 2).

Зазвичай лікування за допомогою лікарського засобу для внутрішньовенного введення має бути короткотривалим; пацієнтів слід переводити на пероральний прийом лікарського засобу якомога швидше.

Таблиця 2

Рекомендовані дози езомепразолу для внутрішньовенного введення

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

Спосіб застосування

Інструкції із приготування відновленого розчину наведені у даному розділі нижче, див. розділ «Спеціальні заходи безпеки при утилізації та поводженні з невикористаним лікарським засобом».

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.

Спеціальні заходи безпеки при утилізації та поводженні з невикористаним лікарським засобом

Відновлений розчин необхідно візуально перевірити на наявність механічних включень та зміну кольору перед його введенням. 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 неможливо застосовувати пероральний шлях введення.

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 та 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.

Резюме профілю безпеки

Серед тих побічних реакцій, які найбільш часто зустрічаються під час проведення клінічних досліджень (а також у період післяреєстраційного застосування лікарського засобу), відмічаються головний біль, біль у животі, діарея та нудота. Окрім того, профіль безпеки застосування лікарського засобу є однаковим для різних лікарських форм лікарського засобу, показань для призначення лікування, вікових груп та популяцій пацієнтів. Дозозалежних побічних реакцій виявлено не було.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Нижченаведені побічні реакції на лікарський засіб були виявлені або підозрювалися у програмі клінічних досліджень езомепразолу при його пероральному чи внутрішньовенному застосуванні, а також під час постмаркетингового спостереження за пероральним застосуванням лікарського засобу. Реакції класифіковані відповідно до частоти їх виникнення: 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 ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо визначити за наявними даними).

Таблиця 3

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
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 форма гіпомагніємії може корелювати з гіпокальціємією. Гіпомагніємія також може бути пов'язана з гіпокаліємією.

Психічні розлади	Нечасто	Безсоння
	Рідко	Збудження, сплутаність свідомості, депресія
	Дуже рідко	Агресія, галюцинації
З боку нервової системи	Часто	Головний біль
	Нечасто	Запаморочення, парестезія, сонливість
	Рідко	Порушення смаку
З боку органів зору	Нечасто	Нечіткість зору
З боку органів слуху та рівноваги	Нечасто	Вертиго
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Рідко	Бронхоспазм
З боку 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 печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто	Підвищення рівня 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 у місці введення*
	Нечасто	Дерматит, свербіж, висип, кропив'янка
	Рідко	Алопеція, фоточутливість
	Дуже рідко	Еритема багатоформна (EM), синдром Стівенса – Джонсона (SJS), 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 опорно-рухової системи 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 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).

Необоротні порушення зору відзначалися у поодиноких випадках у критично хворих пацієнтів, які отримували омепазол (рацемат) у вигляді внутрішньовенної ін'єкції, особливо у високих

дозах, однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

-

Повідомлення про побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через національну систему звітності.

Педіатрична популяція

Рандомізоване відкрите міжнародне дослідження було проведено з метою оцінки фармакокінетики багаторазового внутрішньовенного застосування езомепразолу протягом 4 днів при введенні один раз на добу у дітей віком від 0 до 18 років (див. розділ «Фармакокінетика»). Всього до оцінки безпеки засобу було залучено 57 пацієнтів (8 дітей у віці 1-5 років). Дані з безпеки лікарського засобу узгоджуються із відомим профілем безпеки езомепразолу, і нових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

Термін придатності.

2 роки.

Термін зберігання після приготування розчину: була продемонстрована хімічна та фізична стабільність в умовах застосування впродовж 12 годин при 30 °С. З точки зору мікробіології, продукт слід застосувати негайно.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей та захищеному від світла місці при температурі не вище 30 °С.

Несумісність.

Даний лікарський засіб не слід застосовувати з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 10 скляних флаконів з порошком у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека АБ/AstraZeneca AB

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Гертуневеген, Содертал'є, 152 57, Швеція/ Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden