

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕЗОЛОНГ®-20

(EZOLONG®-20)

ЕЗОЛОНГ®-40

(EZOLONG®-40)

Склад:

діюча речовина: esomeprazole;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить езомепразолу магнію тригідрату еквівалентно езомепразолу 20 мг або 40 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію гідрокарбонат, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат, тальк;

оболонка (опадрай білий 58901 (Opadry White), повідон (К-30), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172) – наявний у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 20 мг, заліза оксид червоний (Е 172) – наявний у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 40 мг, ароматизатор м'ятний).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого (для 40 мг) або світло-жовтого (для 20 мг) кольору, з рискою для поділу з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса. Езомепразол. Код АТХ А02В С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, який знижує секрецію шлункового соку завдяки специфічно направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором протонного насоса в парієтальній клітині. R- та S-ізомери омепразолу мають однакову фармакодинамічну активність.

Езомепразол є слабкою основою, він концентрується та переходить в активну форму у висококислотному середовищі секреторних каналців парієтальної клітини, де він інгібує фермент Н К-АТФази – кислотного насоса, а також пригнічує базальну та стимульовану секрецію кислоти.

Після перорального прийому 20 мг і 40 мг езомепразолу дія настає протягом години. Після повторного прийому 20 мг езомепразолу 1 раз на добу протягом 5 днів середній пік викиду кислоти після стимуляції пентагастрином знижується на 90 % при визначенні цього показника через 6-7 годин після прийому дози на 5-й день.

Через 5 днів прийому езомепразолу по 20 мг і 40 мг перорально рівень рН шлунка був більше 4 у середньому протягом 13 і 17 годин відповідно та більше 24 годин у пацієнтів із симптоматичним рефлюкс-езофагітом. Частка пацієнтів, у яких рівень рН шлунка був більше 4 протягом 8, 12 і 16 годин після прийому 20 мг езомепразолу, становила відповідно 76 %, 54 % та 24 %. Відповідні пропорції для езомепразолу 40 мг становили 97 %, 92 % та 56 %.

При використанні AUC у якості непрямого показника плазмової концентрації була показана залежність пригнічення секреції кислоти від експозиції препарату.

Терапевтичні ефекти пригнічення секреції соляної кислоти.

Лікування рефлюкс-езофагіту езомепразолом 40 мг було успішним приблизно у 70 % хворих після 4 тижнів лікування та у 93 % – після 8 тижнів лікування.

Застосування езомепразолу 20 мг двічі на добу протягом одного тижня разом із відповідними антибіотиками призводило до успішної ерадикації *Helicobacter pylori* приблизно у 90 % хворих. Після такого лікування протягом одного тижня не було необхідності у проведенні подальшої монотерапії антисекреторними препаратами для успішного загоєння виразки та усунення симптомів неускладненої виразки дванадцятипалої кишки.

Інші ефекти, пов'язані з пригніченням секреції соляної кислоти.

У період застосування антисекреторних препаратів концентрація гастрину у плазмі крові збільшується у відповідь на зниження секреції кислоти. Хромогранін А (CgA) також підвищується у зв'язку зі зниженням шлункової кислотності.

Можливо, збільшення кількості ECL-клітин пов'язано з підвищенням рівня гастрину у плазмі крові, що спостерігалось у деяких пацієнтів при довготривалому застосуванні езомепразолу.

Були отримані повідомлення про декілька випадків підвищення частоти виникнення

гранулярних кіст у шлунку при тривалому застосуванні антисекреторних препаратів. Ці явища є фізіологічним наслідком тривалого пригнічення секреції кислоти і мають доброякісний та оборотний характер.

Зниження кислотності шлункового соку внаслідок застосування будь-якого інгібітору протонної помпи збільшує у шлунку кількість бактерій, присутніх у шлунково-кишковому тракті в нормі. Лікування інгібіторами протонної помпи може призводити до підвищення ризику шлунково-кишкової інфекції, що спричинена, наприклад, *Salmonella* або *Campylobacter* та, у госпітальних хворих, можливо, також *Clostridium difficile*.

Езомепразол був більш ефективним порівняно з ранітидином при лікуванні виразок шлунка у пацієнтів, які лікувалися НПЗЗ (нестероїдними протизапальними засобами), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Езомепразол був ефективним при профілактиці виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які лікувалися нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (у пацієнтів віком від 60 років та/або з виразкою в анамнезі).

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Абсорбція езомепразолу відбувається швидко, пікові концентрації у плазмі крові досягаються приблизно через 1-2 години після прийому дози. Абсолютна біодоступність становить 64 % після разової дози 40 мг і зростає до 89 % після повторного прийому 1 раз на добу. Для 20 мг езомепразолу відповідні значення – 50 % і 68 %.

Прийом їжі уповільнює та зменшує абсорбцію езомепразолу, однак це не впливає на ефект езомепразолу щодо кислотності у порожнині шлунка.

Розподіл.

Об'єм розподілу у здорових добровольців у стані рівноваги становить 0,22 л/кг маси тіла. Езомепразол на 97 % зв'язується з протеїнами плазми крові.

Метаболізм.

Езомепразол повністю метаболізується за допомогою цитохромної системи P450 (CYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфного CYP2C19, що відповідає за виникнення гідрокси- і дезметилметаболітів езомепразолу. Інша частина залежить від другої специфічної ізоформи, CYP3A4, яка відповідає за виникнення езомепразолсульфону – головного метаболіту у плазмі крові.

Виведення.

Параметри, наведені нижче, головним чином відображають фармакокінетику в осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (екстенсивних метаболізаторів).

Загальний кліренс плазми крові становить близько 17 л/годину після разової дози та близько 9 л/годину після повторного прийому. Період напіввиведення з плазми крові

становить близько 1,3 години після повторного прийому дози 1 раз на добу. Езомепразол повністю виводиться із плазми між прийомами доз без тенденції до кумуляції при прийомі препарату 1 раз на добу.

Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію шлункового соку. Близько 80 % пероральної дози езомепразолу виводиться у формі метаболітів із сечею, інші – кишечником. Менше 1 % початкової лікарської речовини виявляється у сечі.

Особливі групи пацієнтів.

Повільні метаболізатори.

Приблизно $2,9 \pm 1,5$ % популяції пацієнтів мають недостатність ферменту CYP2C19 (їх називають повільними метаболізаторами). У цих осіб метаболізм езомепразолу здебільшого здійснюється CYP3A4. Після повторного прийому 1 раз на добу 40 мг езомепразолу середнє значення площі, обмеженої кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу, у слабких метаболізаторів приблизно на 100 % вище, ніж в осіб з нормальним функціонуванням ферменту CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня пікова концентрація у плазмі крові збільшується приблизно на 60 %. Ці результати не мають жодного впливу на дозування езомепразолу.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Метаболізм езомепразолу у пацієнтів зі слабкою та помірною дисфункцією печінки може бути порушеним. Швидкість метаболізму знижується у пацієнтів з тяжким порушенням функцій печінки, що призводить до збільшення площі, обмеженої кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу, в 2 рази. Таким чином, максимальна доза для пацієнтів із серйозним порушенням функцій печінки становить 20 мг. Езомепразол та його метаболіти не мають тенденції до кумуляції під час прийому препарату 1 раз на добу.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Досліджень з участю даної категорії пацієнтів не проводили. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, а не головної початкової сполуки, змін метаболізму у пацієнтів з порушенням функцій нирок не очікується.

Пацієнти літнього віку.

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

Педіатричні пацієнти.

Після багаторазового застосування 20 мг та 40 мг езомепразолу загальний вплив та час досягнення максимальної концентрації препарату у плазмі крові у дітей віком 12-18 років був таким же, як у дорослих.

Гендерні особливості.

Після разової дози езомепразолу 40 мг середнє значення площі, обмеженої кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу, у жінок вищий на 30 % порівняно з

чоловіками. Жодної різниці, пов'язаної зі статтю, не спостерігалось при повторному прийомі препарату 1 раз на добу. Ці результати не впливають на дозування езомепразолу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування з вилікуванням езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

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

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

Лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ):

- лікування виразок, спричинених терапією НПЗЗ;
- 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 вилікуванням езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

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

Протипоказання.

Відома підвищена чутливість до езомепразолу, до заміщених бензimidазолів або до інших компонентів препарату. Езомепразол не слід застосовувати одночасно з атазанавіром, нелфінавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів.

Інгібітори протеази.

Відзначалася взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази (антиретровірусними препаратами). Клінічна значущість та механізми таких взаємодій не завжди відомі. Підвищення шлункового рН протягом застосування омепразолу може змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інші механізми взаємодії, можливо, пов'язані з пригніченням CYP2C19. У разі застосування деяких антиретровірусних засобів, таких як атазанавір та нелфінавір, відзначалося зниження рівня останніх у сироватці крові при одночасному застосуванні з омепразолом. Через це супутнє застосування омепразолу та таких препаратів як атазанавір та нелфінавір, не рекомендується. Застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) разом з атазанавіром 300 мг та ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спричиняло суттєве послаблення дії атазанавіру (приблизно 75 % зменшення AUC, C_{max} , C_{min}). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на ефективність атазанавіру.

Супутнє застосування омепразолу у дозі 20 мг на добу з атазанавіром 400 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців знижувало експозицію атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з експозицією, визначеною при застосуванні атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг один раз на добу без застосування омепразолу у дозі 20 мг на добу.

У ході супутньої терапії омепразолом (40 мг на добу) повідомляли, що при застосуванні саквінавіру (у поєднанні з ритонавіром) його рівні в сироватці крові зростали. 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).

Зважаючи на подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу, не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром. Одночасне застосування езомепразолу з нелфінавіром протипоказане.

Метотрексат.

Повідомляли про підвищення рівня метотрексату у крові у деяких пацієнтів при одночасному прийомі з інгібіторами протонної помпи. При призначенні метотрексату у високих дозах слід розглянути можливість тимчасової відміни езомепразолу.

Такролімус

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомляли про збільшення рівня такролімусу у 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 шлункового соку.

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 CYP2C19

Езомепразол є інгібітором CYP2C19, основного ферменту, що метаболізує езомепразол. Відповідно, при комбінації езомепразолу з препаратами, що метаболізуються з участю CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, імипрамін, кломіпрамін, 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 призначати 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 один 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 ході клінічних досліджень було показано, що при супутньому застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг у пацієнтів на тлі терапії варфарином час коагуляції залишався у прийнятних межах. Однак у післяреєстраційному періоді повідомляли про декілька окремих випадків клінічно значущого підвищення індексу міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) під час супутнього застосування цих лікарських засобів. Рекомендовано моніторинг на початку та після закінчення спільного застосування езомепразолу на тлі терапії варфарином або іншими похідними кумарину.

Клопідогрель.

У здорових осіб відзначалася фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг/добова підтримуюча доза 75 мг) та езомепразолом (40 мг на добу перорально), що призводила до зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю у середньому на 40 % та зниження максимальної інгібуючої активності (АДФ-індукованої) щодо агрегації тромбоцитів у середньому на 14 %.

У дослідженні з участю здорових добровольців, коли клопідогрель застосовували разом із езомепразолом і 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 в групі застосування клопідогрелю як монотерапії і в групі застосування клопідогрелю разом з езомепразолом і АСК. Ряд спостережних та клінічних досліджень продемонстрували 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 або хінідин

Було відзначено, що езомепразол не чинив клінічно значущого впливу 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 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) призводило до подвоєння експозиції (AUC) езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітора CYP2C19 та CYP3A4 може призводити до більш ніж двократного зростання експозиції езомепразолу. 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 індують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

Препарати, що, як відомо, індують 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 (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 Езолонг може приховувати симптоми та затримувати 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 за потребою

Пацієнти, які приймають Езолонг 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 при 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 рідкісними випадками розвитку підгострого шкірного червоного вовчака. Якщо виникає ураження, особливо на ділянках, що зазнають впливу сонячного світла, і це супроводжується артралгією, пацієнту необхідно негайно звернутися до лікаря, який розгляне необхідність припинення застосування препарату Езолонг. 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.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)

Внаслідок застосування езомепразолу дуже рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), такі як мультиформна еритема (МЕ), синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS), які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку.

Пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій МЕ/ССД/ТЕН/DRESS і про 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 тяжких шкірних реакцій та за потреби надати додаткову медичну допомогу/провести ретельний моніторинг. Не слід повторно призначати езомепразол пацієнтам з МЕ/ССД/ТЕН/DRESS.

Вплив на нирки

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН) спостерігався у пацієнтів, які приймали препарати, що містять езомепразол і напроксен, і може виникнути в будь-який момент під час терапії лікарським засобом Езолонг.

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит може прогресувати до ниркової недостатності. Езолонг слід припинити у разі підозри на ТІН та негайно розпочати відповідне лікування.

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. Напочатку або наприкінці лікування езомепразолом слід розглядати потенційно можливу взаємодію з препаратами, які метаболізуються 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».

Вплив на результати лабораторних досліджень

Через підвищення рівня хромограніну А (СgА) 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.

Період вагітності.

У даний час немає достатньої кількості даних про застосування езомепразолу у період вагітності. Дещо більша кількість даних епідеміологічних досліджень застосування рацемічної суміші омепразолу у період вагітності свідчить про відсутність вроджених вад та фетотоксичного впливу. В 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.

Період годування груддю.

Невідомо, чи езомепразол проникає 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. Повідомляли 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.

Дорослі

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

- Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту

40 мг один 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 один раз на добу.

- Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ)

Доза для пацієнтів без езофагіту становить 20 мг один 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 один раз на добу. При необхідності можна перейти на прийом препарату в режимі «за потребою», тобто застосовувати препарат по 20 мг один 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, та

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

20 мг Езолонгу 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 один 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 один раз на добу.

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

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

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона

рекомендована початкова доза Езолонга становить 40 мг двічі на добу. У подальшому дозу препарату коригують індивідуально; лікування триває так довго, як 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 печінковою функцією

Пацієнтам з порушенням печінкової функції від слабкого до помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Максимальна доза Езолонгу 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 один 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 один раз на добу.

- Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ)

Доза для пацієнтів без езофагіту становить 20 мг один 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 один 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 повинно проводитися під наглядом фахівця.

Рекомендації щодо дозування препарату:

при масі тіла 30-40 кг: у комбінації з двома антибіотиками: Езолонг 20 мг, амоксицилін 750 мг і кларитроміцин 7,5 мг/кг маси тіла – всі препарати застосовувати одночасно два рази на добу протягом одного тижня;

при масі тіла > 40 кг: у комбінації з двома антибіотиками: Езолонг 20 мг, амоксицилін 1 г і кларитроміцин 500 мг – всі препарати застосовувати одночасно два рази на добу протягом одного тижня.

Діти віком до 12 років

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

Спосіб застосування

Таблетку слід ковтати цілою, запиваючи рідиною. Таблетки не слід розжовувати або подрібнювати.

Діти.

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

Застосовувати дітям віком від 12 років при таких показаннях:

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

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

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

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 спричиняв 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 проведення клінічних досліджень (а також у період післяреєстраційного застосування езомепразолу), відзначаються головний біль, біль у животі, діарея і нудота. Крім того, профіль безпеки застосування езомепразолу є однаковим для різних лікарських форм препарату, показань для призначення лікування, вікових груп та популяцій пацієнтів. Дозозалежних небажаних реакцій виявлено не було. Небажані явища класифікували залежно від частоти виникнення: часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); рідко ($>1/10000$, $<1/1000$) та дуже рідко ($<1/10000$).

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія;

дуже рідко: агрулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості, включаючи гарячку, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції/шок.

З боку обміну речовин і харчування:

нечасто: периферичні набряки;

рідко: гіпонатріємія;

частота невідома: гіпомагніємія; тяжка гіпомагніємія може призвести до гіпокальціємії.

Порушення психіки:

нечасто: безсоння;

рідко: збудження, депресія, сплутаність свідомості;

дуже рідко: агресія, галюцинації.

З боку нервової системи:

часто: головний біль;

нечасто: запаморочення, слабкість, парестезія, сонливість;

рідко: порушення смаку.

З боку органів зору:

рідко: нечіткість зору.

З боку органів слуху та лабіринтні порушення:

нечасто: вертиго.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

рідко: бронхоспазм.

З боку травного тракту:

часто: біль у животі, запори, діарея, здуття живота, нудота, блювання, залозисті поліпи дна шлунка (доброякісні);

нечасто: сухість у роті;

рідко: стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту;

дуже рідко: мікроскопічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто: підвищення рівнів печінкових ферментів;

рідко: гепатит з або без жовтяниці;

дуже рідко: печінкові реакції, включаючи печінкову недостатність, енцефалопатію у пацієнтів з уже наявними захворюваннями печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

нечасто: дерматит, свербіж, кропив'янка, висип;

рідко: алопеція, фоточутливість;

дуже рідко: мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS);

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

З боку скелетно-м'язової та сполучної 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: тубулоінтерстиціальний нефрит (з можливим прогресуванням до ниркової недостатності).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

дуже рідко: гінекомастія.

Загальні розлади і порушення у місці введення:

рідко: нездужання, посилення потовиділення.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 15 місяців.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток в алюмінієвому блістері, по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/Evertogen Life Sciences Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал

Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН-509 301, Індія/

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V),
Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India.