

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЕСОЗОЛ**

**(ESOZOL)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* езомепразол;

1 флакон містить езомепразолу натрію 42,55 мг еквівалентно езомепразолу 40 мг;

*допоміжні речовини:* динатрію едетат, натрію гідроксид.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій та інфузій.

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

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки.

Інгібітори протонного насоса. Код АТХ А02В С05.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

*Механізм дії*

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

*Вплив на секрецію шлункової кислоти*

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

внутрішньовенного.

За допомогою AUC як сурогатного параметра плазмової концентрації було продемонстровано зв'язок між пригніченням кислотної секреції та експозицією після перорального застосування езомепразолу.

Упродовж доби при внутрішньовенному застосуванні інфузії 80 мг езомепразолу **протягом** 30 хвилин з подальшим проведенням тривалої внутрішньовенної інфузії в дозі 8 мг/год у здорових добровольців значення внутрішньошлункового рН вище 4 та вище 6 зберігалися в середньому протягом 21 години та 11-13 годин відповідно.

#### *Терапевтичні ефекти пригнічення секреції кислоти*

Лікування рефлюкс-езофагіту езомепразолом в дозі 40 мг демонструє ефективність у 78 % пацієнтів через 4 тижні та у 93 % пацієнтів через 8 тижнів перорального прийому препарату.

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

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

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. Опубліковані дані свідчать про те, що лікування інгібіторами протонної помпи слід припинити за 5-14 днів до вимірювання рівня CgA, оскільки цей показник може бути підвищений після лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП).

У деяких пацієнтів під час довготривалого лікування пероральним езомепразолом спостерігається збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (ECL), що, можливо, пов'язано з підвищеними сироватковими рівнями гастрину.

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

Зниження секреції шлункового соку внаслідок застосування будь-якого інгібітору протонної помпи збільшує у шлунку кількість бактерій, які в нормі присутні у гастроінтестинальному тракті. Лікування інгібіторами протонної помпи підвищує ризик гастроінтестинальної інфекції (наприклад: *Salmonella*, *Campilobacter* або *Clostridium difficile*) у госпітальних хворих.

#### *Діти*

У плацебоконтрольованому дослідженні (98 хворих віком від 1 до 11 місяців) оцінювались ефективність та безпека застосування препарату 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 плацебоконтрольованому дослідженні (52 пацієнти віком < 1 місяця) оцінювали ефективність та безпеку препарату в пацієнтів із 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 препарату 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*

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

##### *Метаболізм та виведення*

Езомепразол повністю метаболізується за участю системи цитохрому Р450 (СYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфного ізоферменту СYP2C19, відповідального за утворення гідрокси- та дезметилметаболітів езомепразолу. Інша частина залежить від іншого специфічного ізоферменту, СYP3A4, який відповідає за утворення езомепразолу сильфону – головного метаболіту в плазмі крові.

Параметри, що наведені нижче, відображають головним чином фармакокінетику в осіб із функціональним ферментом СYP2C19 (екстенсивних метаболізаторів).

Загальний кліренс у плазмі крові становить приблизно 17 л/год після застосування разової дози та приблизно 9 л/год – після повторної. Період напіввиведення з плазми становить близько 1,3 години після повторного прийому добової дози. Загальна експозиція (AUC) збільшується при повторному застосуванні езомепразолу. Це збільшення є дозозалежним та призводить до

нелінійної залежності доза-AUC після повторного прийому. Ця залежність від часу та дози зумовлена зниженням метаболізму першого проходження та системного кліренсу, що, ймовірно, спричинено пригніченням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфоновим метаболітом.

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

Після повторного застосування внутрішньовенних ін'єкцій у дозі 40 мг середня пікова концентрація в плазмі крові становить приблизно 13,6 мкмоль/л. Після внутрішньовенного введення порівняно з пероральним застосуванням може спостерігатися менше зростання (приблизно на 30 %) загальної експозиції.

Основні метаболіти езомепразолу не впливають на шлункову секрецію кислоти.

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 категорії пацієнтів*

#### Повільні метаболізатори

Приблизно у  $2,9 \pm 1,5$  % населення не вистачає функціонального ферменту CYP2C19 (їх називають слабкими метаболізаторами). Вірогідно, у цих осіб метаболізм езомепразолу головним чином здійснюється за допомогою CYP3A4. Після повторного перорального прийому 40 мг езомепразолу 1 раз на добу середня загальна експозиція була приблизно на 100 % більшою у слабких метаболізаторів, ніж в осіб з добрим функціонуванням ферменту CYP2C19 (екстенсивних метаболізаторів). Середні пікові концентрації у плазмі крові підвищувалися приблизно на 60 %. Подібна різниця спостерігалася при внутрішньовенному застосуванні езомепразолу. Втім, ці дані не впливають на дозування езомепразолу.

#### Пацієнти літнього віку

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

#### Стать

Після одноразового перорального прийому 40 мг езомепразолу середня загальна експозиція приблизно на 30 % більша у жінок, ніж у чоловіків. Ніякої різниці, пов'язаної зі статтю, не спостерігалася при повторному прийомі препарату 1 раз на добу. Подібна гендерна різниця відзначалася при внутрішньовенному застосуванні езомепразолу. На дозування езомепразолу ці результати не впливають.

#### Порушення функції печінки

Метаболізм езомепразолу в пацієнтів зі слабкою або помірною дисфункцією печінки може бути порушеним. Швидкість метаболізму знижується у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки, що призводить до зростання загальної експозиції езомепразолу в 2 рази. Таким чином, пацієнтам з ГЕРХ та тяжкою печінковою недостатністю не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. Пацієнтам з виразками, що кровоточать, та тяжкою печінковою недостатністю після початкової інфузії Есозолу в дозі 80 мг проведення тривалої внутрішньовенної інфузії в дозі 4 мг/год протягом 71,5 години може бути достатнім. Езомепразол або його основні метаболіти не мають тенденції до кумуляції при застосуванні препарату один раз на добу.

### Порушення функції нирок

Дослідження застосування за участю пацієнтів зі зниженою нирковою функцією не проводилися. Оскільки нирки відповідають за екскрецію метаболітів езомепразолу, але не за виведення вихідної сполуки, малоймовірно, щоб метаболізм езомепразолу змінювався у пацієнтів із порушенням функції нирок.

### 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, і за отриманими результатами 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)  $\geq 32$  повних тижнів та  $< 44$  повних тижнів. Вікова група від 1 до 11 місяців включала пацієнтів зі скоригованим віком  $\geq 44$  повних тижнів.

\*\* Два пацієнти були виключені: один, найімовірніше, 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 використовувати пероральний шлях введення, наприклад:

- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу;
- лікування виразок шлунка, пов'язаних з терапією нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);
- попередження виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних з терапією НПЗЗ, у пацієнтів, які входять до групи ризику.

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

#### Діти віком від 1 до 18 років

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

- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у пацієнтів з ерозивним рефлюксом езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до езомепразолу або до інших компонентів лікарського засобу, до замінених бензimidazolів.

Есозол, як і інші інгібітори протонного насоса, не слід застосовувати разом з атазанавіром, нелфінавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дані щодо медикаментозних взаємодій базуються на дослідженнях, проведених за участю тільки дорослих пацієнтів.

### Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів

#### *Лікарські засоби, абсорбція яких залежить від pH*

Знижена кислотність шлункового соку при лікуванні езомепразолом може збільшити або зменшити абсорбцію лікарських засобів, якщо на механізм їхньої абсорбції впливає кислотність шлунка.

Як і при застосуванні інших препаратів, 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 день) та дигоксину у здорових добровольців підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % (у двох з десяти осіб – на 30 %). 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.

#### *Інгібітори протеази*

Відзначена взаємодія омепразолу із деякими інгібіторами протеази. Клінічна значущість та механізми цих взаємодій не завжди відомі. Підвищення рівня pH шлункового соку в період терапії омепразолом може змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інші механізми взаємодії можливі через пригнічення CYP2C19. Зниження сироваткових рівнів атазанавіру та нелфінавіру відзначалося при одночасному застосуванні омепразолу, тому супутньо застосовувати ці препарати не рекомендується.

Одночасне застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) з атазанавіром 300 мг/ ритонавіром 100 мг у здорових добровольців призводило до суттєвого зниження експозиції атазанавіру (приблизно 75 % зниження AUC,  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$ ). 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 %.

Інгібітори протонного насоса, включаючи езомепразол, не призначають одночасно з атазанавіром та нелфінавіром.

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). Через схожі фармакодинамічні ефекти та фармакокінетичні властивості омепразолу й езомепразолу одночасне застосування езомепразолу й атазанавіру не рекомендується, а супутнє застосування езомепразолу і нелфінавіру протипоказане.

#### *Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19*

Езомепразол пригнічує CYP2C19 – основний фермент, що метаболізує езомепразол. Таким чином, при одночасному застосуванні езомепразолу з препаратами, що метаболізуються ферментом CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, клоніпрамін, фенітоїн тощо, концентрації цих лікарських засобів у плазмі можуть зрости, тому потрібне зниження їх дози. Дослідження взаємодії *in vivo* із застосуванням форми препарату для внутрішньовенного введення у великих дозах (80 мг 8 мг/год) не проводилися. Вплив езомепразолу на лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19, на фоні такого режиму лікування може бути більш вираженим, і за пацієнтами протягом 3-денного періоду внутрішньовенного введення препарату слід пильно стежити щодо розвитку небажаних явищ.

#### *Діазепам*

Одночасне пероральне застосування 30 мг езомепразолу призводило до зниження кліренсу CYP2C19 субстрату діазепаму на 45 %.

#### *Фенітоїн*

Одночасне застосування 40 мг езомепразолу та фенітоїну призводило до підвищення рівнів фенітоїну в плазмі крові на 13 % у хворих на епілепсію. Рекомендується контролювати концентрації фенітоїну в плазмі крові на початку або при відміні лікування езомепразолом.

#### *Вориконазол*

Омепразол (40 мг один раз на добу) підвищував  $C_{max}$  та AUC<sub>т</sub> вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

#### *Цилостазол*

Езомепразол, як і омепразол, є інгібітором CYP 2C19. Застосування омепразолу в дозі 40 мг здоровими добровольцями призводило до збільшення  $C_{max}$  та площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) для цилостазолу на 18 % і 26 % відповідно та для одного з його активних метаболітів на 29 % й 69 % відповідно.

#### *Варфарин*



Супутнє застосування 40 мг езомепразолу пацієнтами, які приймали варфарин, показало, що час коагуляції залишався у допустимих межах. Проте постмаркетинговий досвід перорального застосування езомепразолу свідчить про кілька поодиноких випадків клінічно значимого підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) під час одночасного застосування езомепразолу та варфарину. Відтак, на початку та після закінчення одночасного лікування езомепразолом і варфарином або іншими похідними кумарину рекомендовано проводити моніторинг МНВ.

### *Цизаприд*

У здорових добровольців одночасне пероральне застосування 40 мг езомепразолу та цизаприду призводило до збільшення площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) на 32 % та збільшення часу напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) на 31 %, але суттєвого збільшення пікових рівнів цизаприду у плазмі не спостерігалось. При окремому застосуванні цизаприду спостерігалось незначне подовження інтервалу QTc, яке далі не збільшувалося при призначенні цизаприду в комбінації з езомепразолом.

### *Такролімус*

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялось про підвищення сироваткового рівня такролімусу. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну); при необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.

### *Метотрексат*

Повідомлялося про підвищення рівня метотрексату в крові деяких пацієнтів при одночасному прийомі з інгібіторами протонного насоса. За необхідності вводити метотрексат у високих дозах слід розглянути питання про тимчасову відміну езомепразолу.

### *Клопідогрель*

Внаслідок фармакокінетичної/фармакодинамічної (ФК/ФД) взаємодії між клопідогрелем (навантажувальна доза – 300 мг/ добова підтримуюча доза – 75 мг) та езомепразолом (40 мг на добу перорально) експозиція активного метаболіту клопідогрелю зменшується в середньому на 40 %, а максимальне пригнічення (АДФ-індукованого) агрегації тромбоцитів – в середньому на 14 %.

Під час проведення дослідження за участю здорових добровольців, коли клопідогрель застосовувався разом із езомепразолом і ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у фіксованій комбінації доз (20 мг 81 мг відповідно) у порівнянні з застосуванням клопідогрелю у вигляді монотерапії, відзначалося зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на 40 %. Однак максимальні рівні інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів у цих осіб були однаковими в групі застосування клопідогрелю як монотерапії і в групі застосування клопідогрелю разом з езомепразолом і АСК. У спостережних і клінічних дослідженнях отримано суперечливі дані щодо клінічних аспектів ФК/ФД взаємодії езомепразолу стосовно основних серцево-судинних явищ. Одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

### Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

### *Амоксицилін або хінідин*

Езомепразол не має клінічно суттєвого впливу на фармакокінетику амоксициліну або хінідину.

### *Напроксен або рофекоксиб*

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

### Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

Езомепразол метаболізується ферментами CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє пероральне застосування езомепразолу та інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг два рази на добу) призводило до подвоєння експозиції (AUC) езомепразолу. Одночасне призначення

езомепразолу та комбінованого інгібітору CYP2C19 та CYP3A4 може призвести до підвищення більш ніж у два рази експозиції езомепразолу. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 – вориконазол – підвищував AUCт езомепразолу на 280 %. У таких випадках не завжди потрібне коригування дози езомепразолу. Проте слід розглядати необхідність коригування дози для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю та у разі, коли потрібне довготривале лікування.

### *Лікарські засоби, які індують активність CYP2C19 та/або CYP3A4*

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

### Діти

Дослідження лікарської взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

## **Особливості застосування.**

При наявності будь-якого тривожного симптому (наприклад, вираженої ненавмисної втрати маси тіла, періодичної нудоти, дисфагії, гематемезису або мелени) та у разі, коли підозрюється або присутня виразка шлунка, необхідно виключити злоякісність, оскільки застосування Есозолу може полегшувати симптоми та відстрочити встановлення правильного діагнозу.

### Шлунково-кишкові інфекції

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

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

Езомепразол, як і всі препарати, що блокують секрецію кислоти, може пригнічувати

всмоктування вітаміну B<sub>12</sub> (ціанокобаламіну) внаслідок гіпо- чи ахлоргідрії. Це слід мати на увазі при лікуванні пацієнтів зі зниженим запасом вітаміну в організмі або факторами ризику погіршеного всмоктування вітаміну B<sub>12</sub> 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 препаратами, 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), дещо підвищують 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 підвищують загальний ризик переломів на 10–40 %. Деякою мірою це підвищення може бути зумовлено іншими факторами ризику. Пацієнтів, яким загрожує ризик остеопорозу, слід лікувати відповідно до 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 препарату. Виникнення підгострого шкірного червоного вовчака у пацієнтів під час попередньої терапії інгібіторами протонної помпи свідчить про підвищений 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 застосування комбінації атазанавіру з інгібіторами протонної помпи вважається обов'язковим, рекомендується пильно спостерігати за пацієнтом та підвищити дозу атазанавіру до 400 мг у поєднанні зі 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

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

#### Вплив на результати лабораторних аналізів

Підвищені рівні CgA можуть заважати діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб цього уникнути, слід тимчасово припинити застосування езомепразолу щонайменше за п'ять днів до вимірювання рівня CgA. Якщо рівні CgA та гастрину не нормалізувались після початкового вимірювання, слід провести повторні вимірювання через 14 днів після відміни лікування інгібіторами протонної помпи.

Кожен флакон з препаратом містить менше 1 ммоль натрію, тобто Есозол практично вільний від натрію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дані щодо застосування Есозолу під час вагітності обмежені. Дослідження езомепразолу на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив речовини на розвиток ембріона/плода. Дослідження на тваринах із застосуванням рацемічної суміші не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, пологи або постнатальний розвиток. Однак призначати Есозол вагітним жінкам слід з особливою обережністю.

Дані щодо вагітних жінок (від 300 до 1000 випадків вагітності) вказують на відсутність мальформативних ефектів або токсичного впливу езомепразолу на стан плода/ здоров'я новонародженої дитини.

Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність прямої чи опосередкованої шкідливої дії лікарського засобу на репродуктивну функцію.

#### Годування груддю

Невідомо, чи виділяється езомепразол у грудне молоко жінок. Дослідження за участю жінок, які годують груддю, не проводилися. Тому Есозол не слід застосовувати під час годування груддю.

#### Фертильність

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

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

Есозол виявляє мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Повідомляється про такі небажані 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 використовувати пероральний шлях введення*

Пацієнтам, які не можуть застосовувати препарат перорально, призначають парентеральне введення езомепразолу в дозі 20–40 мг один раз на добу. Пацієнтам з рефлюкс-езофагітом слід призначати дозу 40 мг один раз на добу. Пацієнтам з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, які одержують симптоматичне лікування, слід призначати дозу 20 мг один раз на добу.

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

Зазвичай курс внутрішньовенного лікування є короткотривалим, після чого пацієнта якомога швидше переводять на пероральний прийом.

*Короткотривале підтримання гемостазу та попередження повторної кровотечі виразок шлунка та дванадцятипалої кишки*

Після ендоскопічного лікування гострої кровотечі виразки шлунка або дванадцятипалої кишки слід застосовувати дозу 80 мг, яку вводять як інфузію протягом 30 хвилин, після чого застосовують тривалу внутрішньовенну інфузію в дозі 8 мг/год протягом 3 днів (72 години).

Після парентеральної терапії слід застосувати пероральну терапію, спрямовану на пригнічення секреції кислоти протягом, 4 тижнів.

#### Спосіб застосування

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

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

Відтворений розчин для інфузій та ін'єкцій є прозорим розчином від безбарвного до жовтуватого кольору.

### *Ін'єкції*

У формі внутрішньовенної ін'єкції Есозол 40 мг вводиться протягом 3 хвилин. Розчин для ін'єкції готується шляхом додавання 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду у флакон з езомепразолом. Для введення дози 20 мг використовується половина приготованого розчину. Невикористаний залишок утилізують.

### *Інфузії*

#### Доза 40 мг

У формі внутрішньовенної інфузії Есозол 40 мг вводять протягом 10–30 хвилин. Розчин для інфузії готують шляхом розчинення вмісту одного флакона із 40 мг езомепразолу в 100 мл 0,9 % натрію хлориду для внутрішньовенного застосування.

#### Доза 20 мг

Для введення дози 20 мг використовується половина приготованого розчину. Невикористаний залишок розчину слід знищити.

#### Болюсна інфузія 80 мг

Розчин для інфузії 80 мг готують шляхом розчинення вмісту двох флаконів по 40 мг езомепразолу в об'ємі до 100 мл 0,9 % натрію хлориду для внутрішньовенного застосування.

Приготований розчин слід вводити як тривалу внутрішньовенну інфузію протягом 30 хвилин.

#### Доза 8 мг/год

Приготований розчин слід вводити як тривалу внутрішньовенну інфузію протягом 72 годин (розраховано для швидкості інфузії 8 мг/год).

### *Особливі групи пацієнтів*

#### Недостатність ниркової функції

Пацієнтам з недостатністю ниркової функції від легкого та помірного ступенів коригування дози не потрібне. Через обмежений досвід застосування при тяжкій нирковій недостатності пацієнтів з таким розладом слід лікувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### Недостатність печінкової функції

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: пацієнтам з печінковою недостатністю легкого та помірного ступенів коригування дози не потрібне. Для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не слід перевищувати максимальну добову дозу 20 мг езомепразолу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Виразки, що кровоточать: пацієнтам з печінковою недостатністю легкого та помірного ступенів коригування дози не потрібне. Для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю після початкового внутрішньовенного введення дози 80 мг езомепразолу протягом 30 хвилин для проведення тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 72 годин може бути достатньо дози 4 мг/год (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

#### Діти

#### Дозування

#### Діти віком 1–18 років

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

Пацієнтам, які не можуть застосовувати препарат перорально, може бути призначено парентеральне введення препарату один раз на добу як частина курсу лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (дозування – див. таблицю 2).

Зазвичай курс внутрішньовенного лікування повинен бути короткотривалим, після чого пацієнта слід перевести на пероральне лікування 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<br>Маса тіла ≥ 20 кг: 10 мг 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

#### Ін'єкція

#### Доза 40 мг

5 мл відновленого розчину (8 мг/мл) необхідно ввести у вигляді внутрішньовенної ін'єкції протягом періоду не менше 3 хвилин.

-

-

-

-

Доза 20 мг

2,5 мл або половину відновленого розчину (8 мг/мл) необхідно ввести у вигляді внутрішньовенної ін'єкції протягом періоду не менше 3 хвилин. Невикористаний залишок утилізують.

Доза 10 мг

1,25 мл відновленого розчину (8 мг/мл) необхідно ввести у вигляді внутрішньовенної ін'єкції протягом періоду не менше 3 хвилин. Невикористаний залишок утилізують.

*Інфузія*

Доза 40 мг

Відновлений розчин необхідно ввести у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом періоду від 10 до 30 хвилин.

Доза 20 мг

Половину відновленого розчину необхідно ввести у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом періоду від 10 до 30 хвилин. Невикористаний залишок утилізують.

Доза 10 мг

Чверть відновленого розчину необхідно ввести у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом періоду від 10 до 30 хвилин. Невикористаний залишок утилізують.

***Діти.***

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

***Передозування.***

Дані щодо передозування обмежені та пов'язані з навмисним передозуванням. При пероральному прийомі езомепразолу в дозі 280 мг були описані симптоми шлунково-кишкових розладів та слабкість. Одноразове застосування езомепразолу в дозі 80 мг перорально та внутрішньовенне застосування дози 308 мг езомепразолу протягом 24 годин симптомів не викликало. Специфічний антидот невідомий. Езомепразол значною мірою зв'язується з протеїнами плазми і тому швидко не діалізується. Як і в будь-якому випадку передозування, лікування має бути симптоматичним із застосуванням загальних підтримуючих заходів.



## Побічні реакції.

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

Під час клінічних досліджень та після впровадження езомепразолу в широку медичну практику повідомлялось про наведені нижче побічні ефекти. Небажані явища класифікували залежно від частоти виникнення: часто ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $> 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку системи крові та лімфи     | Рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія<br>Дуже рідко: агранулоцитоз, панцитопенія                                                                                                                                                                     |
| З боку імунної системи            | Рідко: реакції гіперчутливості, такі як пропасниця, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок                                                                                                                                          |
| З боку метаболізму                | Нечасто: периферичні набряки<br>Рідко: гіпонатріємія<br>Частота невідома: гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»); тяжка гіпомагніємія може корелювати з гіпокальціємією. Гіпомагніємія також може бути пов'язана з гіпокаліємією. |
| Психічні розлади                  | Нечасто: безсоння<br>Рідко: збудження, депресія, сплутаність свідомості<br>Дуже рідко: агресія, галюцинації                                                                                                                                       |
| З боку нервової системи           | Часто: головний біль<br>Нечасто: запаморочення, парестезія, сонливість<br>Рідко: порушення смаку                                                                                                                                                  |
| З боку органів зору               | Нечасто: нечіткість зору                                                                                                                                                                                                                          |
| З боку органів слуху та рівноваги | Нечасто: вертиго                                                                                                                                                                                                                                  |
| З боку дихальної системи          | Рідко: бронхоспазм                                                                                                                                                                                                                                |
| З боку травної системи            | Часто: біль у животі, запори, діарея, здуття живота, нудота, блювання, залозисті поліпи дна шлунка (доброякісні)<br>Нечасто: сухість у роті<br>Рідко: стоматит, кандидоз травного тракту<br>Частота невідома: мікроскопічний коліт                |
| З боку гепатобіліарної системи    | Нечасто: підвищення рівнів печінкових ферментів<br>Рідко: гепатит з або без жовтяниці<br>Дуже рідко: печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із захворюваннями печінки                                                                 |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку шкіри та м'яких тканин         | Часто: реакції в місці введення*<br>Нечасто: дерматит, свербіж, висип, кропив'янка<br>Рідко: алопеція, фоточутливість<br>Дуже рідко: мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз<br>Частота невідома: підгострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування») |
| Скелетно-м'язові порушення            | Нечасто: перелом стегна, зап'ястя або хребта (див. розділ «Особливості застосування»)<br>Рідко: артралгія, міалгія<br>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         | Дуже рідко: гінекомастія                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Загальні порушення                    | Рідко: слабкість, посилення потовиділення.                                                                                                                                                                                                                                                                                |

\*Реакції в місці введення переважно спостерігалися у дослідженні із застосуванням високих доз протягом 3 днів (72 години). При внутрішньовенному застосуванні езомепразолу подразнення судин не спостерігалось, проте була помічена незначна реакція запалення тканини у ділянці підшкірної (навколовенозної) ін'єкції. Вираженість подразнення тканини була пов'язана з концентрацією розчину.

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

#### *Педіатрична популяція*

Профіль безпеки застосування препарату дітям відповідає відомому профілю безпеки езомепразолу в дорослих пацієнтів.

#### *Повідомлення про побічні реакції*

Після виходу лікарського засобу на ринок важливо повідомляти про побічні реакції. Це дає змогу здійснювати моніторинг співвідношення користі й ризику застосування лікарського засобу. Лікарям та фармацевтам слід повідомляти про будь-які побічні реакції.

**Термін придатності.** 18 місяців.

*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 оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Для відновлення розчину не слід застосовувати інші засоби, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.**

Упаковка № 1. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій та інфузій в прозорому скляному флаконі, закупореному бутиловою гумовою пробкою і алюмінієвою кришкою з накладкою фліп-офф. 1 такий флакон у картонній упаковці.

Упаковка № 10. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій та інфузій в прозорому скляному флаконі, закупореному бутиловою гумовою пробкою і алюмінієвою кришкою з накладкою фліп-офф. 10 таких флаконів у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

СТЕРИЛ-ДЖЕН ЛАЙФ САЙЄНСИЗ (П) ЛТД / Steril-Gene Life Sciences (P) Ltd.

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

№ 45, Мангалам Мейн Роуд, Вілліанур Комм'юн, Пудучеррі, 605110, Індія / No. 45, Mangalam Main Road, Villianur Commune, Puducherry 605110, India.

**Заявник.** ДЖІВДХАРА ФАРМА ПРАЙВІТ ЛІМІТЕД / JIVDHARA PHARMA PRIVATE LIMITED.

**Місцезнаходження заявника.** 504, Блок-Б, Шів Анган Комплекс, Саллайя, Бхопал, Бхопал, Мадхья Прадеш, 462026, Індія / 504, Block-B, Shiv Angan Complex, Sallaiya, Bhopal, Bhopal, Madhya Pradesh, 462026, India.