

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕЗОНЕКСА®
(ESONEXA)

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. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій та інфузій.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Код АТХ А02В 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 у сильно кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин, де інгібує фермент H^+K^+-ATP -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 (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба). Ефект подібний як при пероральному, так і при внутрішньовенному застосуванні.

За допомогою AUC як опосередкованого параметра концентрації препарату 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 препарату 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.

Терапевтичний ефект пригнічення секреції кислоти

При пероральному застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг приблизно 78 % пацієнтів із рефлюксним езофагітом одужують через 4 тижні, 93 % – через 8 тижнів лікування.

Інші ефекти, пов'язані із пригніченням секреції кислоти

У період лікування антисекреторними препаратами рівні гастрину у сироватці зростають у відповідь на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну А (CgA) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку.

Підвищення кількості enteroхромафіноподібних клітин, можливо пов'язане зі збільшенням рівня гастрину, спостерігалось у деяких пацієнтів у період довготривалого лікування пероральним езомепразолом.

На фоні довготривалого лікування пероральними антисекреторними препаратами відзначалося деяке зростання частоти утворення шлункових glandулярних кіст. Ці зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку, мають доброякісну та оборотну природу.

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*, а у госпіталізованих пацієнтів, – можливо, також *Clostridium difficile*.

Діти

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, коли внутрішньостравохідний рівень рН < 4.

Профіль безпеки застосування препарату виявився подібним до того, що спостерігався у дорослих.

Фармакокінетика.

Розподіл

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

Метаболізм та виведення

Езомепразол повністю метаболізується системою цитохрому P450 (CYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфного CYP2C19, що відповідає за утворення гідрокси- та десметилметаболітів езомепразолу. Решта метаболізму забезпечується іншою специфічною ізоформою, CYP3A4, що відповідає за утворення езомепразолу сульфону, основного метаболіту у плазмі крові.

Нижченаведені параметри відображають переважно фармакокінетику у осіб із функціональним CYP2C19 ферментом, тобто швидких метаболізаторів.

Загальний плазмовий кліренс становить приблизно 17 л/годину після разової дози та приблизно 9 л/годину після повторного застосування. Період напіввиведення препарату із плазми становить приблизно 1,3 години при повторному застосуванні один раз на добу. Загальна експозиція (AUC) зростає при повторному застосуванні езомепразолу. Це зростання залежить від дози та призводить 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 CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфоновим метаболітом.

Езомепразол повністю виводиться із плазми між прийомами, і тенденції до його накопичення в організмі при застосуванні один раз на добу не спостерігається.

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

Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію шлункового соку. Майже 80 % пероральної дози езомепразолу виводиться у вигляді метаболітів із сечею, решта – із калом. Менше 1 % вихідної сполуки виводиться із сечею.

Пацієнти особливих груп

Приблизно 2,9 ±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. Метаболізм езомепразолу незначним чином змінюється у літніх осіб (71 – 80 років).

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

Метаболізм езомепразолу у пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може змінюватися. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки швидкість метаболізму знижується, внаслідок чого загальна експозиція езомепразолу зростає вдвічі. Тому пацієнтам із ГЕРХ та тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. У разі виразки, що кровоточить, та тяжких порушень функції печінки після введення початкової болюсної дози 80 мг введення препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю максимум 4 мг/годину протягом 71,5 години може бути достатнім. Езомепразол або його основні метаболіти не виявляють тенденції до накопичення при застосуванні один раз на добу.

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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

- Антисекреторна терапія, у разі, коли неможливо застосовувати пероральний шлях введення, наприклад:
 - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу;
 - лікування виразок шлунка, пов'язаних з терапією нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);
 - попередження виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних з терапією НПЗЗ, у пацієнтів, які входять до групи ризику.
- Короткотривале підтримання гемостазу та профілактика повторної кровотечі у пацієнтів після ендоскопічного лікування гострої кровотечі 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 езомепразолу, інших заміщених бензimidазолів або будь-якої із допоміжних речовин цього лікарського засобу. 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.

Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів

Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від pH

Пригнічення шлункової секреції на фоні терапії езомепразолом та іншими ІПП (інгібітор протонної помпи) може призводити до послаблення або посилення всмоктування лікарських засобів, абсорбція яких залежить від рівня рН шлункового соку. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що зменшують кислотність шлункового соку, всмоктування таких препаратів, як 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.

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

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 подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу супутньо застосовувати езомепразол та атазанавір не рекомендується, а супутнє застосування езомепразолу та нелфінавіру протипоказане.

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, кломіпрамін, фенітоїн тощо, концентрації цих препаратів у плазмі можуть зростати і може бути потрібним зменшення їх доз. Супутній пероральний прийом 30 мг езомепразолу призводив до зниження кліренсу субстрату CYP2C19 діазепаму на 45 %. При супутньому пероральному застосуванні 40 мг езомепразолу та фенітоїну мінімальна концентрація фенітоїну у плазмі крові хворих на епілепсію зростала на 13 %. Рекомендується контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі на початку терапії езомепразолом та при її припиненні. Застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) спричиняло зростання C_{max} та AUC_T вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

При супутньому пероральному застосуванні 40 мг езомепразолу пацієнтами, які приймали варфарин у рамках клінічного дослідження, час зсідання крові залишався у межах інтервалу допустимих значень. Однак у постмаркетинговий період на фоні застосування перорального езомепразолу були відзначені кілька окремих випадків клінічно значущого підвищення МНС при супутньому застосуванні цих препаратів. Рекомендується проводити моніторинг на початку та наприкінці супутнього застосування езомепразолу та варфарину або інших кумаринових похідних.

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялось про підвищення рівня такролімусу в сироватці.

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 %.

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. Невелике подовження інтервалу QTc, що відзначалося при застосуванні цизаприду окремо, не збільшувалося при застосуванні цизаприду у комбінації з езомепразолом.

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

Дослідження взаємодії *in vivo* із застосуванням форми препарату 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 препарату слід пильно стежити щодо розвитку небажаних явищ.

Під час перехресного клінічного дослідження клопідогрел (у навантажувальній дозі 300 мг із подальшим застосуванням по 75 мг/добу) застосовували окремо та у поєднанні із омепразолом (по 80 мг одночасно із клопідогрелем) протягом 5 днів. Експозиція активного метаболіту клопідогрелу знизилась на 46 % (день 1) та 42 % (день 5) при одночасному застосуванні клопідогрелу та омепразолу. Середня величина пригнічення агрегації тромбоцитів при одночасному застосуванні клопідогрелу та омепразолу зменшилася на 47 % (через 24 години) та 30 % (день 5). Інше дослідження продемонструвало, що застосування клопідогрелу та омепразолу в різний час не усувало їх взаємодії, що, вірогідно, зумовлено пригнічувальним впливом омепразолу на CYP2C19. В ході обсерваційних та клінічних досліджень отримано суперечливі дані щодо клінічних проявів цієї ФК/ФД взаємодії з точки зору значних серцево-судинних подій.

Невідомий механізм

При застосуванні метотрексату разом із ІПП його рівні підвищувалися у деяких пацієнтів. Може бути потрібне тимчасове припинення прийому езомепразолу при застосуванні метотрексату у великих дозах.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

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

Препарати, здатні стимулювати CYP2C19 чи CYP3A4 або обидва ці ферменти (такі як рифампіцин та звіробій), можуть знижувати концентрації езомепразолу у сироватці крові внаслідок посилення його метаболізму.

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 Езонекса® може приховувати симптоми та затримувати встановлення діагнозу.

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

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, як і всі препарати, 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 у організмі або факторами ризику погіршеного всмоктування вітаміну B₁₂.

при довготривалій терапії.

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. Як запобіжний захід не рекомендується одночасно застосовувати езомепразол та клопідогрел.

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.

Інгібітори протонної помпи, особливо при застосуванні у високих дозах та протягом тривалого періоду (>1 року), можуть дещо підвищувати ризик перелому стегна, зап'ястка 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 керівництв; також їм слід отримувати належну кількість вітаміну D та кальцію.

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.

Один флакон препарату містить менше 1 ммоль натрію, тобто препарат практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування езомепразолу в період вагітності обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямого чи опосередкованого шкідливого впливу на ембріофетальний розвиток. Дані досліджень рацемічної суміші у тварин не свідчать про безпосередній чи опосередкований шкідливий вплив на вагітність, пологи чи післяпологовий розвиток, тому призначати Езонексу® вагітним жінкам слід з обережністю.

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко. Досліджень за участю жінок, які годують груддю, не проводилося, тому Езонексу® не слід застосовувати в період годування груддю.

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

Малоймовірно, щоб Езонекса® впливала на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. Під час лікування препаратом можуть спостерігатись побічні реакції з боку нервової системи або органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі

Антисекреторна терапія у разі неможливості перорального застосування.

Пацієнтам, які не можуть приймати лікарський засіб перорально, можна вводити препарат 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.

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

Після терапевтичної ендоскопії гострої кровотечі виразок шлунка або дванадцятипалої кишки вводять 80 мг лікарського засобу у вигляді болюсної інфузії тривалістю 30 хвилин, після чого продовжують введення препарату шляхом 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 («Інструкції із застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)»).

Ін'єкції

Доза 40 мг

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

Доза 20 мг

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

Інфузії

Доза 40 мг

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

Доза 20 мг

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

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»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із порушенням функції нирок корекція дози не є необхідною. Оскільки досвід застосування препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю обмежений, таким пацієнтам призначати препарат слід з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

ГЕРХ: пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу Езонекси® 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 препарату Езонекса® для інфузій 80 мг подальше введення препарату 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

Як засіб для пригнічення шлункової секреції у разі, коли пероральний прийом препарату неможливий

Пацієнтам, які не можуть приймати препарат перорально, в рамках періоду повного лікування ГЕРХ можна вводити препарат парентерально один раз на добу (дози вказані у таблиці нижче).

Зазвичай лікування за допомогою препарату для внутрішньовенного введення має тривати недовго, і пацієнтів слід переводити на пероральний прийом лікарського засобу якомога швидше.

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 («Інструкції із застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)»).

Ін'єкції

Доза 40 мг

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

Доза 20 мг

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

Доза 10 мг

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

Інфузії

Доза 40 мг

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

Доза 20 мг

Половину відновленого розчину вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю

10 – 30 хвилин. Невикористаний розчин утилізують.

Доза 10 мг

Чверть відновленого розчину вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю

10 – 30 хвилин. Невикористаний розчин утилізують.

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

Перед застосуванням відновлений розчин слід візуально оглянути на наявність часток та зміни забарвлення. Слід використовувати лише прозорий розчин.

Розчин призначений лише для одноразового застосування.

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

Розчин для ін'єкцій по 40 мг

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

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

Розчин для інфузій по 40 мг

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

Розчин для інфузій по 80 мг

Готують розчин для інфузій, розчиняючи вміст двох флаконів езомепразолу по 40 мг у

100 мл 0,9 % хлориду натрію для внутрішньовенного застосування.

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

Діти.

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

Передозування.

Досвід навмисного передозування на даний час дуже обмежений. Симптомами, що виникали внаслідок пероральному прийому дози 280 мг, були прояви з боку шлунково-кишкового тракту та слабкість. Разовий пероральний прийом 80 мг езомепразолу 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.

Нижченаведені небажані реакції на препарат були виявлені або підозрювалися у програмі клінічних досліджень езомепразолу при його пероральному чи внутрішньовенному застосуванні, а також під час постмаркетингового спостереження за пероральним застосуванням препарату.

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія; агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, наприклад гарячка, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції/шок.

З боку метаболізму та харчування: периферичний набряк, гіпонатріємія, гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»); тяжка гіпомагніємія може корелювати із гіпокальціємією.

З боку психіки: безсоння, ажитація, сплутаність свідомості, депресія, агресія, галюцинації.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, сонливість, порушення смакових відчуттів.

З боку органів зору: нечіткий зір.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: бронхоспазм.

З боку травної системи: біль у животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання, сухість у роті, стоматит, шлунково-кишковий кандидоз, мікроскопічний коліт.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів, гепатит із жовтяницею чи без неї, печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із попередньо наявною хворобою печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції у місці введення*, дерматит, свербіж, висип, кропив'янка, алопеція, фоточутливість, поліморфна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: переломи стегна, зап'ястка або хребта (див. розділ «Особливості застосування»), артралгія, міалгія, м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит; у деяких пацієнтів повідомлялося про ниркову недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: нездужання, посилене потовиділення.

*Реакції у місці введення спостерігалися переважно у дослідженні із застосуванням високих доз протягом 3 діб (72 годин). У програмі доклінічного дослідження езомепразолу для внутрішньовенного застосування не спостерігалось подразнення судин, проте була помічена незначна реакція запалення тканини у ділянці підшкірної (навколівенозної) ін'єкції. Результати доклінічного дослідження вказували на те, що клінічне проявлення подразнення тканини було пов'язане з концентрацією.

Необоротні порушення зору відзначалися у поодиноких випадках у критично хворих пацієнтів, які отримували омепразол (рацемат) у вигляді внутрішньовенної ін'єкції, особливо у високих дозах, однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

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 препарату 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.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Флакони можуть зберігатись без вторинної упаковки під дією звичайного кімнатного освітлення до 24 годин.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка. По 10 мл у флаконі. По 1, 5 або 10 флаконів в пачці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Лабораторіос Нормон С.А, Іспанія).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЭЗОНЕКСА
(ESONEXA)

Состав:

действующее вещество: эзомепразол;

1 флакон содержит эзомепразола натрия 42,5 мг, что эквивалентно эзомепразола 40 мг;

вспомогательные вещества: динатрия эдетат, натрия гидроксид.

Лекарственная форма. Лиофилизат для раствора для инъекций и инфузий.

Основные физико-химические свойства: пористый лиофилизированный порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Код АТХ А02В С05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Эзомепразол является S-изомером омепразола, что подавляет секрецию кислоты желудочного сока благодаря специфическому, направленному механизму действия. Он является специфическим ингибитором кислотной помпы париетальных клеток. И R-, и S-изомеры омепразола обладают сходной фармакологической активностью.

Место и механизм действия

Эзомепразол представляет собой слабое основание, которое концентрируется и превращается в активную форму в сильно кислой среде секреторных

канальцев париетальных клеток, где ингибирует фермент $H^+K^+ -ATP$ -азу – кислотную помпу – и подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты.

Влияние на секрецию желудочного сока

Через 5 дней перорального приема по 20 мг и 40 мг эзомепразола уровень рН желудка выше 4 сохранялся соответственно в среднем 13 часов и 17 часов в течение 24-часового интервала у пациентов с симптоматической ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Эффект подобный как при пероральном, так и при внутривенном применении.

С помощью AUC в качестве опосредованного параметра концентрации препарата в плазме крови было продемонстрировано зависимость между угнетением секреции кислоты и экспозицией после перорального применения эзомепразола.

При внутривенном введении эзомепразола здоровым добровольцам в дозе 80 мг в виде болюсной инфузии продолжительностью 30 минут с последующим применением препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью 8 мг/час продолжительностью 23,5 часа уровень рН желудка выше 4 и выше 6 сохранялся соответственно в среднем 21 час и 11 – 13 часов в течение 24-часового интервала.

Терапевтический эффект подавления секреции кислоты

При пероральном применении эзомепразола в дозе 40 мг примерно 78 % пациентов с рефлюксным эзофагитом выздоравливают через 4 недели, 93 % – через 8 недель лечения.

Другие эффекты, связанные с угнетением секреции кислоты

В период лечения антисекреторными препаратами уровни гастрина в сыворотке возрастают в ответ на снижение секреции кислоты. Уровень хромогранина А (CgA) также возрастает вследствие уменьшения кислотности желудочного сока.

Повышение количества энтерохромафиноподобных клеток, возможно связанное с увеличением уровня гастрина, наблюдалось у некоторых пациентов в период длительного лечения пероральным эзомепразолом.

На фоне длительного лечения пероральными антисекреторными препаратами отмечалось некоторое увеличение частоты образования желудочных glandулярных кист. Эти изменения являются физиологическим следствием выраженного угнетения секреции желудочного сока, имеют доброкачественную и обратимую природу.

Уменьшение кислотности желудочного сока по каким-либо причинам, в том числе в результате применения ингибиторов протонной помпы, приводит к увеличению в желудке количества бактерий, которые обычно присутствуют в желудочно-кишечном тракте. Лечение ингибиторами протонной помпы может несколько увеличивать риск желудочно-кишечных инфекций, обусловленных, например, *Salmonella* и *Campylobacter*, а у госпитализированных пациентов, – возможно, также *Clostridium difficile*.

Дети

Результаты, полученные в ходе исследований с участием пациентов детского возраста, показывают, что дозы эзомепразола 0,5 мг/кг и 1,0 мг/кг у младенцев в возрасте <1 месяца и 1 – 11 месяцев соответственно снижают средний процент времени с внутрипищеводным рН < 4.

Профиль безопасности применения препарата оказался подобным таковому у взрослых.

Фармакокинетика.

Распределение

Мнимый объем распределения в стационарном состоянии у здоровых добровольцев составляет примерно 0,22 л/кг массы тела. Эзомепразол на 97 % связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP). Основная часть метаболизма эзомепразола зависит от полиморфного CYP2C19, отвечающего за образование гидрокси- и десметилметаболитов эзомепразола. Остальной метаболизм обеспечивается другой специфической изоформой, CYP3A4, отвечающей за образование эзомепразола сульфона, основного метаболита в плазме крови.

Нижеследующие параметры отражают преимущественно фармакокинетику у лиц с функциональным CYP2C19 ферментом, то есть быстрых метаболизаторов.

Общий плазменный клиренс составляет около 17 л/час после разовой дозы и около 9 л/час после повторного применения. Период полувыведения препарата из плазмы составляет примерно 1,3 часа при повторном применении один раз в сутки. Общая экспозиция (AUC) увеличивается при повторном применении эзомепразола. Это увеличение зависит от дозы и приводит к образованию нелинейной зависимости между дозой и AUC после повторного применения. Такая зависимость от времени и дозы обусловлена снижением пресистемного метаболизма и системного клиренса, вызванного, вероятно, угнетением фермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфоновым метаболитом.

Эзомепразол полностью выводится из плазмы между приемами, и тенденции к его накоплению в организме при применении один раз в сутки не наблюдается.

При повторном применении препарата в дозах 40 мг в виде внутривенных инъекций средняя максимальная концентрация его в плазме составляет примерно 13,6 мкмоль/л. Средняя максимальная плазменная концентрация после соответствующих пероральных доз составляет примерно 4,6 мкмоль/л. Меньшее увеличение (примерно на 30 %) общей экспозиции отмечается при внутривенном применении по сравнению с пероральным приемом. Отмечено линейное дозозависимое увеличение экспозиции при введении эзомепразола в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут (в дозе 40 мг, 80 мг или 120 мг) с последующим его введением в виде длительной инфузии (со скоростью 4 мг/ч или 8 мг/ч) в течение 23,5 часа.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочного сока. Почти 80 % пероральной дозы эзомепразола выводится в виде метаболитов с мочой, остальные – с калом. Менее 1 % исходного соединения выводится с мочой.

Пациенты особых групп

Примерно $2,9 \pm 1,5$ % населения не имеет функционального фермента CYP2C19 и называется медленными метаболизаторами. У этих лиц метаболизм эзомепразола, вероятно, катализируется преимущественно CYP3A4. После многократного перорального приема эзомепразола в дозе 40 мг один раз в сутки средняя общая экспозиция была примерно на 100 % выше в медленных метаболизаторах, чем у лиц с функциональным ферментом CYP2C19 (быстрых метаболизаторов). Средняя максимальная концентрация в плазме была выше примерно на 60 %. Подобные различия наблюдались и при внутривенном введении эзомепразола. Эти данные не требуют изменений в дозировке эзомепразола.

Метаболизм эзомепразола незначительным образом изменяется у пожилых людей (71 – 80 лет).

После однократного перорального приема эзомепразола в дозе 40 мг средняя общая экспозиция у женщин примерно на 30 % выше, чем у мужчин. Зависимой от пола разницы не отмечается при повторном применении препарата один раз в сутки. Подобные различия наблюдались при внутривенном применении эзомепразола. Эти данные не влияют на дозировку эзомепразола.

Метаболизм эзомепразола у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени может изменяться. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени скорость метаболизма снижается, в результате чего общая экспозиция эзомепразола возрастает вдвое. Поэтому пациентам с ГЭРБ и тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать максимальную дозу 20 мг. В случае кровоточащей язвы и тяжелых нарушений функции печени после введения начальной болюсной дозы 80 мг введение препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью максимум 4 мг/час в течение 71,5 часов может быть достаточным. Эзомепразол или его основные метаболиты не проявляют тенденции к накоплению при применении один раз в сутки.

Не проводилось исследований с участием пациентов со сниженной функцией почек. Поскольку почки отвечают за выведение метаболитов эзомепразола, но не за вывод основного соединения, изменений метаболизма не ожидается у пациентов с нарушением функции почек.

Клинические характеристики.

Показания.

Взрослые

- Антисекреторная терапия, в случае, когда невозможно применять пероральный путь введения, например:
 - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с эзофагитом и/или тяжелыми симптомами рефлюкса;
 - лечение язв желудка, связанных с терапией нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС);
 - предупреждение язв желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с терапией НПВП у пациентов, которые входят в группу риска.
- Кратковременное поддержание гемостаза и профилактика повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения вследствие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

Дети в возрасте от 1 до 18 лет

- Антисекреторная терапия, в случае, когда невозможно применять пероральный путь введения, например: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у пациентов с эрозивным рефлюксным эзофагитом и/или тяжелыми симптомами рефлюкса.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу эзомепразолу, другим замещенным бензимидазолам или любому из вспомогательных веществ этого лекарственного средства.

Эзомепразол не следует применять одновременно с атазанавиром, нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Исследование взаимодействия проводятся только при участии взрослых.

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных средств.

Лекарственные средства, всасывание которых зависит от pH

Угнетение желудочной секреции на фоне терапии эзомепразолом и другими ИПП (ингибитор протонной помпы) может приводить к ослаблению или усилению всасывания лекарственных средств, абсорбция которых зависит от уровня pH желудочного сока. Как и при применении других лекарственных средств, уменьшающих кислотность желудочного сока, всасывание таких препаратов, как кетоконазол, итраконазол и эрлотиниб, может ослабляться, а всасывание дигоксина – усиливаться в период применения эзомепразола. При сопутствующем применении омепразола (20 мг в сутки) и дигоксина у здоровых добровольцев биодоступность дигоксина возрастала на 10 % (до 30 % у двух из десяти участников). Токсические эффекты дигоксина отмечались редко. Однако следует соблюдать осторожность при применении высоких доз эзомепразола пациентам пожилого возраста. Следует усилить мониторинг концентрации дигоксина в крови пациента.

Отмечено взаимодействие омепразола с некоторыми ингибиторами протеазы. Клиническая значимость и механизмы этих взаимодействий не всегда известны. Повышение уровня pH желудочного сока в период терапии омепразолом может изменять всасывание ингибиторов протеазы. Другие механизмы взаимодействия возможны из-за подавление CYP2C19. Снижение сывороточных уровней атазанавира и нелфинавира отмечались при одновременном применении омепразола, поэтому одновременно применять эти препараты не рекомендуется. Одновременное применение омепразола (40 мг один раз в сутки) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев приводило к значительному снижению экспозиции атазанавира (снижение AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$ примерно на 75 %). Повышение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало влияния омепразола на экспозицию атазанавира. Одновременное применение омепразола (20 мг в сутки) с атазанавиром 400 мг/ ритонавиром 100 мг у здоровых добровольцев снижало экспозицию атазанавира примерно на 30 % по сравнению с экспозицией, отмеченной при применении атазанавира 300 мг/ ритонавира 100 мг один раз в сутки без применения омепразола в дозе 20 мг в сутки. Одновременное применение омепразола (40 мг в сутки) уменьшало средние значения AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$ нелфинавира на 36 – 39 %, а средние значения AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$ фармакологически активного метаболита М8 на 75 – 92 %.

Повышение концентрации саквинавира (применяющегося одновременно с ритонавиром) в сыворотке (80 – 100 %) наблюдалось при одновременном

применении омепразола (в дозе 40 мг в сутки). Омепразол в дозе 20 мг в сутки не влиял на экспозицию дарунавира (применявшегося одновременно с ритонавиром) и ампренавира (в сочетании с ритонавиром). Эзомепразол в дозе 20 мг в сутки не влиял на экспозицию ампренавира (в сочетании с ритонавиром или отдельно). Применение омепразола в дозе 40 мг/сут не изменяло экспозицию лопинавира (в сочетании с ритонавиром). Из-за сходства фармакодинамических эффектов и фармакокинетических свойств омепразола и эзомепразола сопутствующее применение эзомепразола и атазанавира не рекомендуется, а одновременное применение эзомепразола и нелфинавира противопоказано.

Лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2C19

Эзомепразол подавляет CYP2C19 – основной фермент, который метаболизирует эзомепразол. Поэтому при сочетании эзомепразола с лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., концентрации этих препаратов в плазме могут расти и может потребоваться уменьшение их доз. Сопутствующий пероральный прием 30 мг эзомепразола приводил к снижению клиренса субстрата CYP2C19 диазепама на 45 %. При одновременном пероральном приеме 40 мг эзомепразола и фенитоина минимальная концентрация фенитоина в плазме крови больных эпилепсией возрастала на 13 %. Рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме в начале терапии эзомепразолом и при ее прекращении. Применение омепразола (40 мг один раз в сутки) вызывало увеличение C_{max} и AUC_T вориконазола (субстрата CYP2C19) на 15 % и 41 % соответственно.

При одновременном пероральном приеме 40 мг эзомепразола пациентами, которые принимали варфарин в рамках клинического исследования, время свертывания крови оставалось в пределах интервала допустимых значений. Однако в постмаркетинговый период на фоне перорального эзомепразола были отмечены несколько отдельных случаев клинически значимого повышения МНС при одновременном применении этих препаратов. Рекомендуется проводить мониторинг в начале и в конце сопутствующего применения эзомепразола и варфарина или других кумариновых производных.

При одновременном применении эзомепразола сообщалось о повышении уровня такролимуса в сыворотке.

Омепразол, как и эзомепразол, является ингибитором CYP2C19. У здоровых добровольцев в ходе перекрестного исследования применения омепразола в дозе 40 мг приводило к увеличению C_{max} и AUC цилостазола соответственно на 18 % и 26 %, а одного из его активных метаболитов – на 29 % и 69 %.

Сопутствующий пероральный прием 40 мг эзомепразола и цизаприда у здоровых добровольцев приводил к увеличению площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) на 32 %, а период полувыведения ($t_{1/2}$) – на 31 %, но значительного повышения максимальной концентрации цизаприда в плазме крови отмечено не было. Небольшое удлинение интервала QTc, которое отмечалось при применении цизаприда в отдельности, не увеличивалось при применении цизаприда в комбинации с эзомепразолом.

Было показано, что эзомепразол клинически значимо не влиял на фармакокинетику амоксициллина или хинидина.

Исследование взаимодействия *in vivo* с применением формы препарата для внутривенного введения в больших дозах (80 мг + 8 мг/час) не проводились. Влияние эзомепразола на лекарственные средства, которые метаболизируются CYP2C19, на фоне такого режима лечения может быть более выраженным, и за пациентами в течение 3-дневного периода внутривенного введения препарата следует внимательно следить на предмет развития нежелательных явлений.

Во время перекрестного клинического исследования клопидогрель (в нагрузочной дозе 300 мг с последующим применением по 75 мг/сут) применяли отдельно и в сочетании с омепразолом (по 80 мг одновременно с клопидогрелем) в течение 5 дней. Экспозиция активного метаболита клопидогреля снизилась на 46 % (день 1) и 42 % (день 5) при одновременном применении клопидогреля и омепразола. Средняя величина подавления агрегации тромбоцитов при одновременном применении клопидогреля и омепразола уменьшилась на 47 % (через 24 часа) и 30 % (день 5). Другое исследование показало, что применение клопидогреля и омепразола в разное время не устраняло их взаимодействия, что, вероятно, обусловлено угнетающим влиянием омепразола на CYP2C19. В ходе обсервационных и клинических исследований получены противоречивые данные о клинических проявлениях этого ФК /ФД взаимодействия с точки зрения значительных сердечно-сосудистых событий.

Неизвестный механизм

При применении метотрексата вместе с ИПП его уровни повышались у некоторых пациентов. Может потребоваться временное прекращение приема

эзомеразола при применении метотрексата в больших дозах.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику эзомеразола

Эзомеразол метаболизируется CYP2C19 и CYP3A4. Сопутствующее пероральное применение эзомеразола и ингибитора CYP3A4 кларитромицина (500 мг дважды в сутки) приводило к удвоению экспозиции (AUC) эзомеразола. Одновременное применение эзомеразола и комбинированного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 может приводить к росту экспозиции эзомеразола более чем вдвое. Ингибитор CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол увеличивал AUC эзомеразола на 280 %. Коррекция дозы эзомеразола не всегда нужна в таких ситуациях. Однако она может быть необходима для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и в случаях, когда показано длительное лечение.

Препараты, способные стимулировать CYP2C19 или CYP3A4, или оба эти фермента (например рифампицин и зверобой), могут снижать концентрации эзомеразола в сыворотке крови вследствие усиления его метаболизма.

Особенности применения.

В случае каких-либо тревожных симптомов (таких как, например, значительное непредвиденное снижение массы тела, периодическая рвота, дисфагия, гематемезис или мелена) и при подозрении на язву желудка или при ее наличии следует исключить злокачественное заболевание, поскольку Эзомеразол может скрывать симптомы и задерживать установление диагноза.

Терапия ингибиторами протонной помпы может несколько увеличивать риск желудочно-кишечных инфекций, таких как инфекции, обусловленные *Salmonella* и *Campylobacter* (см. раздел «Фармакодинамика»).

Не рекомендуется применять эзомеразол одновременно с атазанавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если применение комбинации атазанавира с ингибиторами протонной помпы считается обязательным, рекомендуется внимательно наблюдать за пациентом и повысить дозу атазанавира до 400 мг в сочетании с 100 мг ритонавира; дозу эзомеразола 20 мг превышать не следует.

Эзомеразол, как и все препараты, блокирующие секрецию кислоты, может подавлять всасывание витамина B₁₂ (цианокобаламина) вследствие гипо- или ахлоргидрии. Это следует иметь в виду относительно пациентов с пониженным запасом витамина в организме или факторами риска ухудшенного всасывания витамина B₁₂ при длительной терапии.

Эзомеразол – ингибитор CYP2C19. В начале и в конце терапии эзомеразолом следует учитывать возможность взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются CYP2C19. Отмечено взаимодействие между клопидогрелем и эзомеразолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Клиническая значимость этого взаимодействия точно не установлена. В качестве меры безопасности не рекомендуется одновременно применять эзомеразол и клопидогрель.

Случаи тяжелой гипомagneмии отмечались у пациентов, принимавших ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как эзомеразол, в течение не менее трех месяцев, а в большинстве случаев – в течение года. Гипомagneмия может иметь серьезные проявления, такие как усталость, тетания, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, но их развитие может быть постепенным и оставаться незамеченным. У большинства пациентов с гипомagneмией состояние улучшалось после заместительной терапии магнием и прекращения применения ИПП.

Пациентам, для которых предполагается длительный курс лечения или принимающих ИПП с дигоксином или препаратами, способными вызывать гипомagneмию (например с диуретиками), целесообразным может быть измерение уровня магния перед началом терапии ИПП и периодически во время лечения.

Ингибиторы протонной помпы, особенно при применении в высоких дозах и в течение длительного периода (> 1 года), могут несколько повышать риск перелома бедра, запястья и позвоночника, преимущественно у пациентов пожилого возраста или с другими факторами риска. Результаты обзорных исследований свидетельствуют, что ингибиторы протонной помпы могут повышать общий риск переломов на 10 – 40 %. В некоторой степени это повышение может быть обусловлено другими факторами риска. Пациентов, которым грозит риск остеопороза, следует лечить в соответствии с

действующими клиническими руководствами; также им следует получать надлежащее количество витамина D и кальция.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Повышенные уровни CgA могут препятствовать диагностике нейроэндокринных опухолей. Чтобы этого избежать, следует временно прекратить применение эзомепразола не менее чем за пять дней до измерения уровня CgA.

Один флакон препарата содержит менее 1 ммоль натрия, то есть препарат практически свободный от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Данные по применению эзомепразола в период беременности ограничены. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного воздействия на эмбриофетальное развитие. Данные исследований рацемической смеси у животных не свидетельствуют о непосредственном или косвенном вредном влиянии на беременность, роды или послеродовое развитие, поэтому назначать Эзонексу беременным женщинам следует с осторожностью.

Неизвестно, проникает ли эзомепразол в грудное молоко. Исследований с участием женщин, которые кормят грудью, не проводилось, поэтому Эзонексу не следует применять в период кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Маловероятно, чтобы Эзонекса влияла на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами. Во время лечения препаратом могут наблюдаться побочные реакции со стороны нервной системы или органов зрения.

Способ применения и дозы.

Дозировка

Взрослые

Антисекреторная терапия, в случае невозможности перорального применения.

Пациентам, которые не могут принимать лекарственное средство перорально, можно вводить препарат парентерально в дозе 20 – 40 мг один раз в сутки. Доза для пациентов с рефлюксным эзофагитом составляет 40 мг один раз в сутки. Доза для пациентов, получающих симптоматическое лечение рефлюксной болезни, составляет 20 мг один раз в сутки.

При лечении язв желудка, обусловленных приемом НПВС, обычная доза составляет 20 мг один раз в сутки. Для предотвращения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленных терапией НПВП, пациентам группы риска назначают лекарственное средство в дозе 20 мг один раз в сутки.

Обычно лечение с помощью лекарственного средства для внутривенного введения является кратковременным, пациентов следует переводить на пероральное применение лекарственного средства как можно скорее.

Кратковременное поддержание гемостаза и профилактика повторного кровотечения у пациентов после эндоскопического лечения острого кровотечения вследствие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки

После терапевтической эндоскопии острого кровотечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки вводят 80 мг лекарственного средства в виде болюсной инфузии длительностью 30 минут, после чего продолжают введение препарата путем длительной внутривенной инфузии со скоростью 8 мг/час в течение 3 дней (72 часов).

После парентерального лечения терапию следует продолжить с помощью пероральных средств, угнетающих кислотную секрецию.

Способ применения

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора приведены в данном разделе ниже («Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)»).

Инъекции

Доза 40 мг

5 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут.

Доза 20 мг

2,5 мл или половину восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Инфузии

Доза 40 мг

Восстановленный раствор вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут.

Доза 20 мг

Половину восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Доза 80 мг

Восстановленный раствор вводят в виде длительной внутривенной инфузии в течение 30 минут.

Доза 8 мг/ч

Восстановленный раствор вводят в виде длительной внутривенной инфузии в течение 71,5 часа (рассчитанная скорость инфузии 8 мг/час, срок годности восстановленного раствора указан в разделе «Срок годности»).

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не является необходимой. Поскольку опыт применения препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью ограничен, таким пациентам назначать препарат следует с осторожностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

ГЭРБ: пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не следует превышать максимальную дозу Эзонаксы 20 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

Кровоточащие язвы: пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется; пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени после введения начальной болюсной дозы препарата Эзонакса для инфузий 80 мг дальнейшее введение препарата в виде длительной внутривенной инфузии со скоростью 4 мг/час в течение 71,5 часа может быть достаточным (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Дозировка

Дети в возрасте 1-18 лет

В качестве средства для подавления желудочной секреции в случае, когда пероральный прием препарата невозможен

Пациентам, которые не могут принимать препарат перорально, в рамках периода полного лечения ГЭРБ можно вводить препарат парентерально один раз в сутки (дозы указаны в таблице ниже).

Обычно лечение с помощью препарата для внутривенного введения должно продолжаться недолго, и пациентов следует переводить на пероральный прием лекарственного средства как можно скорее.

Рекомендуемые дозы эзомепразола для внутривенного введения

Возрастная группа	Лечение эрозивного рефлюксного эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1-11 лет	Масса тела <20 кг: 10 мг один раз в сутки Масса тела ≥20 кг: 10 или 20 мг один раз в сутки	10 мг один раз в сутки
12-18 лет	40 мг один раз в сутки	20 мг один раз в сутки

Способ применения

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора приведены в данном разделе ниже («Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)»).

Инъекции

Доза 40 мг

5 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут.

Доза 20 мг

2,5 мл или половину восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Доза 10 мг

1,25 мл восстановленного раствора (8 мг/мл) вводят в виде внутривенной инъекции продолжительностью не менее 3 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Инфузии

Доза 40 мг

Восстановленный раствор вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут.

Доза 20 мг

Половину восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Доза 10 мг

Четверть восстановленного раствора вводят в виде внутривенной инфузии продолжительностью 10 – 30 минут. Неиспользованный раствор утилизируют.

Инструкции по применению, использованию и утилизации (в соответствующих случаях)

Перед применением восстановленный раствор следует визуально осмотреть на наличие частиц и изменения цвета. Следует использовать только прозрачный раствор. Раствор предназначен только для одноразового применения.

Если все восстановленное содержимое флакона не нужно, неиспользованный раствор следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Раствор для инъекций по 40 мг

Готовят раствор для инъекции (8 мг/мл), добавляя 5 мл 0,9 % натрия хлорида для внутривенного применения во флакон эзомепразола 40 мг.

Восстановленный раствор для инъекций прозрачный и бесцветный или чуть желтоватого цвета.

Раствор для инфузий по 40 мг

Готовят раствор для инфузий, растворяя содержимое одного флакона эзомепразола 40 мг в 100 мл 0,9 % хлорида натрия для внутривенного применения.

Раствор для инфузий по 80 мг

Готовят раствор для инфузий, растворяя содержимое двух флаконов эзомепразола по 40 мг в 100 мл 0,9 % хлорида натрия для внутривенного применения.

Восстановленный раствор для инфузий прозрачный и бесцветный или немного желтоватого цвета.

Дети.

Применяют детям в возрасте от 1 года в качестве средства для антисекреторной терапии в случае, когда пероральный прием препарата невозможен.

Передозировка.

Опыт умышленной передозировки в настоящее время очень ограничен. Симптомами, которые возникали в результате перорального приема дозы 280 мг, были проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и слабость. Разовый пероральный прием 80 мг эзомепразола и внутривенное введение 308 мг эзомепразола в течение 24 часов последствий не вызывали. Специфический антидот неизвестен. Эзомепразол значительным образом связывается с белками плазмы крови и поэтому плохо выводится с помощью диализа. Как и в случае любой передозировки, следует проводить симптоматическое лечение и принять общие поддерживающие меры.

Побочные реакции.

Нижеприведенные побочные реакции на препарат были обнаружены или предполагались в программе клинических исследований эзомепразола при его пероральном или внутривенном применении, а также во время постмаркетингового наблюдения за пероральным применением препарата.

Со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения; агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, например лихорадка, ангионевротический отек и анафилактические реакции/шок.

Со стороны метаболизма и питания: периферический отек, гипонатриемия, гипомагниемия (см. раздел «Особенности применения»); тяжелая гипомагниемия может коррелировать с гипокальциемией.

Со стороны психики: бессонница, агитация, спутанность сознания, депрессия, агрессия, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, сонливость, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов зрения: нечеткость зрения.

Со стороны органов слуха и равновесия: вертиго.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота, сухость во рту, стоматит, желудочно-кишечный кандидоз, микроскопический колит.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов, гепатит с желтухой или без нее, печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с предварительно имеющейся болезнью печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: реакции в месте введения *, дерматит, зуд, сыпь, крапивница, алопеция, фоточувствительность, полиморфная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: переломы бедра, запястья или позвоночника (см. раздел «Особенности применения»), артралгия, миалгия, мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит; у некоторых пациентов сообщалось о почечной недостаточности.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: недомогание, усиленное потоотделение.

* Реакции в месте введения наблюдались преимущественно в исследовании с применением высоких доз в течение 3 суток (72 часов). В программе доклинического исследования эзомепразола для внутривенного применения не наблюдалось раздражения сосудов, однако была замечена незначительная реакция воспаления ткани в области подкожной (околоуенозной) инъекции. Результаты доклинического исследования указывали на то, что клиническое

проявление раздражения ткани было связано с концентрацией.

Необратимые нарушения зрения отмечались в единичных случаях у критически больных пациентов, получавших омепазол (рацемат) в виде внутривенной инъекции, особенно в высоких дозах, однако причинно-следственная связь не установлена.

Педиатрическая популяция

Рандомизированное открытое международное исследование было проведено с целью оценки фармакокинетики многократного внутривенного применения эзомерпазола в течение 4 дней при введении один раз в сутки у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел «Фармакокинетика»). Всего к оценке безопасности средства были привлечены 57 пациентов (8 детей в возрасте 1 – 5 лет). Данные по безопасности препарата согласуются с известным профилем безопасности эзомерпазола, и новых угроз безопасности пациентов выявлено не было.

Срок годности.

2 года.

Срок годности после приготовления раствора: была продемонстрирована химическая и физическая стабильность в условиях применения в течение 12 часов при 30 °С. С точки зрения микробиологии, продукт следует использовать немедленно.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Флаконы могут храниться без вторичной упаковки под действием обычного комнатного освещения до 24 часов.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Данное лекарственное средство не следует применять с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка. По 10 мл во флаконе. По 1, 5 или 10 флаконов в пачке (производство из упаковки in bulk фирмы-производителя Лабораториос Нормон С.А, Испания).

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.