

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.03.2018 № 450
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16607/01/01
UA/16607/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.04.2020 № 777

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕЗОНЕКСА®
(ESONEXA)

Склад:

діюча речовина: esomeprazole;

1 таблетка містить езомепразолу магнію дигідрату 21,75 мг, що еквівалентно езомепразолу 20 мг; або езомепразолу магнію дигідрату 43,5 мг, що еквівалентно езомепразолу 40 мг;

допоміжні речовини: метакрилатного сополімеру дисперсія, тальк, триетилцитрат, гіпромелоза, цукор сферичний, магнію стеарат, гідроксипропілцелюлоза, гліцерол моностеарат, полісорбат 80, целюлоза мікрокристалічна, повідон, макрогол 6000, кросповідон, натрію стеарилфумарат; для дозування 20 мг: Opadry Pink 03B34284 (гіпромелоза, титану діоксид (E171), макрогол 400, заліза оксид червоний (E172), заліза оксид жовтий (E172)); для дозування 40 мг: Opadry Pink 03B34285 (гіпромелоза, титану діоксид (E171), макрогол 400, заліза оксид червоний (E172), заліза оксид жовтий (E172)) .

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 20 мг: світло-рожеві, двоопуклі, еліптичної форми, вкриті оболонкою таблетки розміром (6,55 ± 0,4) мм × (13,6 ± 0,6) мм;

таблетки по 40 мг: рожеві, двоопуклі, еліптичної форми, вкриті оболонкою таблетки розміром (8,2 ± 0,5) мм × (17 ± 0,6) мм.

Фармакотерапевтична група.

Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи.

Код АТХ А02В С05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, який знижує секрецію соляної кислоти у шлунку завдяки специфічно направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором протонної помпи у парієтальній клітині. R- та S-ізмери омепразолу мають однакову фармакодинамічну активність.

Езомепразол є слабкою основою, він концентрується та переходить в активну форму у висококислотному середовищі секреторних каналців парієтальної клітини, де він інгібує фермент H⁺K⁺-АТФазу – протонну помпу, а також пригнічує базальну та стимульовану секрецію кислоти.

Фармакодинамічні ефекти.

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

Через 5 днів прийому езомепразолу в дозі 20 мг і 40 мг перорально рівень рН шлунка був більшим 4 у середньому протягом 13 і 17 годин відповідно та більше 24 годин – у пацієнтів із симптоматичним рефлюкс-езофагітом. Частина пацієнтів, у яких рівень рН шлунка був більшим 4 протягом 8, 12 і 16 годин, після прийому 20 мг езомепразолу становила 76 %, 54 % та 24 % відповідно. Відповідні пропорції для 40 мг езомепразолу становили 97 %, 92 % та 56 %. При використанні AUC як непрямого показника плазмової концентрації було продемонстровано залежність пригнічення секреції кислоти від експозиції препарату.

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

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

У період застосування антисекреторних препаратів концентрація гастрину у плазмі крові збільшується у відповідь на зниження секреції кислоти.

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

Були отримані повідомлення про кілька випадків підвищення частоти виникнення гранулярних кіст у шлунку при тривалому застосуванні антисекреторних препаратів. Ці явища є фізіологічним наслідком тривалого пригнічення секреції кислоти і мають доброякісний та оборотний характер.

Зниження секреції шлункового соку внаслідок застосування будь-якого інгібітору протонної помпи збільшує у шлунку кількість бактерій, присутніх у гастроінтестинальному тракті в нормі. Лікування інгібіторами протонної помпи може призводити до підвищення ризику гастроінтестинальної інфекції, що спричинена, наприклад, *Salmonella* або *Campilobacter*.

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

Езомепразол був ефективним для профілактики виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які лікувалися НПЗП (у пацієнтів віком від 60 років та/або з виразкою в анамнезі), у тому числі ЦОГ-2 селективними НПЗП.

Фармакокінетика.

Езомепразол є кислотолабільним і застосовується перорально у формі гранул у кишковорозчинній оболонці. Конверсія в R-ізомер *in vivo* незначна. Абсорбція езомепразолу відбувається швидко, пікова концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1–2 години після прийому дози. Абсолютна біодоступність становить 64 % після разової дози 40 мг і зростає до 89 % після повторного прийому 1 раз на добу. Для дозування 20 мг езомепразолу відповідні значення складають 50 % і 68 %. Об'єм розподілу у здорових добровольців у стані рівноваги становить 0,22 л/кг маси тіла. Езомепразол на 97 % зв'язується з протеїнами плазми. Прийом їжі уповільнює та зменшує абсорбцію езомепразолу, однак це не впливає на дію езомепразолу на кислотність у порожнині шлунку.

Метаболізм і виведення

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

Параметри, наведені нижче, головним чином відображають фармакокінетику в осіб із

функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів).

Загальний кліренс плазми крові становить близько 17 л/год після разової дози та близько 9 л/год після повторного прийому. Період напіввиведення з плазми становить близько 1,3 години після повторного прийому дози 1 раз на добу. Фармакокінетика езомепразолу вивчалась при застосуванні у дозах до 40 мг двічі на добу. Площа, обмежена кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу, збільшується при повторному прийомі езомепразолу. Це збільшення є дозозалежним і спричиняє більш ніж дозопропорційні збільшення AUC після повторного застосування. Ці часозалежність та дозозалежність пояснюються зниженням метаболізму першого проходження та системним кліренсом, пов'язаним із пригніченням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфметаболітом. Езомепразол повністю виводиться із плазми між прийомом доз без тенденції до кумуляції при застосуванні препарату 1 раз на добу.

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

Особливі групи хворих

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

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

Після разової дози езомепразолу 40 мг середнє значення площі, обмеженої кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу, у жінок на 30 % вища порівняно з чоловіками. Жодної різниці, пов'язаної зі статтю, не спостерігалось при повторному прийомі препарату 1 раз на добу. Ці результати не впливають на дозування езомепразолу.

Пацієнти з порушенням функції печінки/нирок

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

Досліджень за участю хворих із порушеною функцією нирок не проводилось. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, а не головної вихідної сполуки, змін у метаболізмі у хворих з порушенням функції нирок не очікується.

Пацієнти літнього віку

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

Застосування у педіатрії

Діти віком 12–18 років: після багаторазового застосування 20 мг та 40 мг езомепразолу загальний вплив та час досягнення максимальної концентрації препарату у плазмі були такими ж, як і у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування ГЕРХ.

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

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

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

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

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

Лікування синдрому Золлінгера–Еллісона.

Діти віком від 12 років.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

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

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

Протипоказання.

Відома підвищена чутливість до езомепразолу, заміщених бензimidазолів або інших компонентів препарату.

Препарат, як і інші інгібітори протонного насоса, не слід застосовувати разом з нелфінавіром.

Дитячий вік (віком до 12 років).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів

Інгібітори протеази

Відмічалася взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази, клінічна значимість та механізм якої не завжди відомі. Підвищені рівні рН шлункового соку в період лікування препаратом можуть змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інший можливий механізм взаємодії полягає у пригніченні активності CYP2C19.

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

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

езомепразолом у дозі 20 мг на добу не впливало на експозицію ампренавіру (в комбінації з ритонавіром та без нього). Лікування омепразолом у дозі 40 мг на добу не впливало на експозицію лопінавіру (у поєднанні з ритонавіром).

Метотрексат

У деяких пацієнтів відзначалось підвищення рівнів метотрексату при супутньому застосуванні інгібіторів протонної помпи.

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

Такролімус

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялося про збільшення рівня такролімусу в сироватці крові. Слід проводити ретельний моніторинг концентрації такролімусу в сироватці крові і функції нирок (кліренс креатиніну); при необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.

Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від рН

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

Лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP2C9

Езомепразол є інгібітором CYP2C19, основного ферменту, що метаболізує езомепразол. Відповідно, при комбінації езомепразолу з препаратами, що метаболізуються за участю CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн тощо, концентрація цих препаратів у плазмі крові може зростати, що може призвести до необхідності зменшення їх дози. На це, зокрема, слід звернути увагу, коли езомепразол призначають для застосування в режимі «у разі потреби».

Діазепам

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

Фенітоїн

При супутньому застосуванні фенітоїну та езомепразолу в дозі 40 мг у хворих на епілепсію відмічалось зростання мінімальної концентрації фенітоїну в плазмі крові на 13 %. Рекомендується контролювати рівень фенітоїну в плазмі крові на початку терапії езомепразолом та при її припиненні.

Вориконазол

Супутнє застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) збільшувало C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

Цилостазол

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

Цизаприд

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

Варфарин

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

Клопідогрель

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

Під час проведення дослідження за участю здорових добровольців щодо одночасного застосування клопідогрелю з езомепразолом і ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у фіксованій комбінації доз (20 мг + 81 мг відповідно) у порівнянні із застосуванням клопідогрелю у вигляді монотерапії відзначалося зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на 40 %.

Однак максимальні рівні інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів 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. Як запобіжний захід необхідно уникати одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю.

Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії

Амоксицилін і хінідин

Езомепразол не чинив клінічно значущого впливу на фармакокінетику амоксициліну або хінідину.

Напроксен або рофекоксиб

Протягом короткочасних досліджень супутнього застосування езомепразолу з напроксом або рофекоксибом жодної фармакокінетичної взаємодії виявлено не було.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

Лікарські засоби, які пригнічують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

Езомепразол метаболізується за допомогою ферментів CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє застосування езомепразолу та інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг двічі на добу) призводить до подвоєння експозиції (AUC) езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітору CYP2C19 та CYP3A4 може призвести до більш ніж двократного зростання експозиції езомепразолу. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол призводив до підвищення AUC_t езомепразолу на 280 %. Корекція дози езомепразолу, як правило, не потрібна, за винятком терапії пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки та у разі, якщо показане тривале лікування.

Лікарські засоби, які індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4

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

Педіатрична популяція

Дослідження лікарської взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

У разі наявності тривожних симптомів (наприклад, виражене зменшення маси тіла, повторювана нудота, дисфагія, гематемезис або мелена) та у випадках, коли виразка шлунка підозрюється або наявна, необхідно виключити злоякісність, оскільки застосування Езонекси®

може змінити симптоми та відтермінувати визначення правильного діагнозу.

Пацієнтам, які застосовують препарат протягом тривалого часу (особливо особам, які приймають його більше року), слід перебувати під регулярним наглядом.

Пацієнтам, які застосовують препарат в режимі «у разі потреби», слід повідомити лікаря у разі зміни характеру симптомів. При призначенні езомепразолу для ерадикації *Helicobacter pylori* необхідно враховувати можливі лікарські взаємодії всіх компонентів потрібної терапії. Кларитроміцин є потужним інгібітором CYP3A4, тому необхідно враховувати його протипоказання та взаємодію (при одночасному застосуванні потрібної терапії з езомепразолом та лікарськими засобами, які метаболізуються CYP3A4, такими, наприклад, як цизаприд).

Застосування інгібіторів протонної помпи може дещо підвищити ризик шлунково-кишкових інфекцій, таких як *Salmonella* та *Campylobacter*.

Езомепразол, як і всі препарати, що блокують вироблення соляної кислоти, може зменшити всмоктування вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) в зв'язку з гіпо- або ахлоргідрією. Це слід враховувати у пацієнтів зі зниженим рівнем вітаміну B₁₂ і у яких існує ризик зниження абсорбції вітаміну B₁₂ при тривалому застосуванні.

Гіпомагніємія

Були повідомлення про випадки розвитку тяжкої гіпомагніємії у пацієнтів, яким проводили терапію інгібіторами протонної помпи (ІПП), такими як езомепразол, протягом як мінімум 3 місяців, а в більшості випадків – протягом 1 року. Серйозні прояви гіпомагніємії, такі як тетанія, делірій, судоми, запаморочення, шлуночкова аритмія та підвищена стомлюваність можуть починатися раптово чи протікати непомітно. У більшості пацієнтів з гіпомагніємією її вдалося нівелювати проведенням замісної терапії магнієм і припиненням прийому ІПП.

У пацієнтів, яким показане тривале лікування або які отримують з ІПП супутню терапію дигоксином чи препаратами, які можуть викликати гіпомагніємію (наприклад діуретиками), лікарям необхідно контролювати рівень магнію до початку терапії ІПП і періодично під час лікування.

Ризик виникнення переломів

Застосування інгібіторів протонної помпи, особливо у великих дозах і протягом тривалого часу (> 1 року), можуть незначно збільшити ризик переломів стегна, зап'ястя і хребта, переважно у літніх людей або при наявності інших ідентифікованих факторів ризику. Спостережні дослідження свідчать, що інгібітори протонної помпи можуть збільшити загальний ризик переломів на 10–40%. Часто це збільшення може бути пов'язане з іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій, а також приймати необхідну кількість вітаміну D і кальцію.

Підгострий шкірний червоний вовчак (ПШЧВ)

Застосування інгібіторів протонної помпи пов'язано з дуже рідкісними випадками ПШЧВ. У разі наявності висипань на шкірі, особливо на відкритих для дії сонячних променів ділянках, і болю в суглобах пацієнт повинен негайно звернутися за медичною допомогою. Лікар повинен розглянути питання відміни Езонекси®. Виникнення ПШЧВ під час лікування інгібіторами протонної помпи в минулому суттєво підвищує ризик виникнення ПШЧВ при подальшому лікуванні іншими інгібіторами протонної помпи.

Комбінація з іншими лікарськими засобами.

Не рекомендується супутнє застосування езомепразолу та атазанавіру. Якщо комбінації атазанавіру з інгібіторами протонної помпи уникнути неможливо, рекомендується ретельно наглядати за пацієнтами в умовах стаціонару, а також підвищити дозу атазанавіру до 400 мг з 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

Езомепразол є інгібітором CYP2C19. Перед початком або безпосередньо після закінчення прийому езомепразолу необхідно враховувати потенційну взаємодію з лікарськими засобами, які метаболізуються під дією CYP2C19. Спостерігається взаємодія між клопідогрелем і езомепразолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значущість цієї взаємодії достовірно не визначена. Як запобіжний захід слід уникати одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю, за винятком випадків, коли це є абсолютно необхідним.

При призначенні езомепразолу в режимі «у разі потреби» необхідно враховувати коливання концентрації езомепразолу внаслідок взаємодії з іншими фармацевтичними препаратами (див.

розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Сахароза

Цей лікарський засіб містить сахарозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкозо-галактози або сахарозо-ізомальтазною недостатністю не повинні приймати цей препарат.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Збільшення рівня хромограніну А (CgA) може впливати на результати досліджень щодо виявлення нейроендокринних пухлин. Для попередження такого впливу лікування езомепразолом слід припинити принаймні за 5 днів до проведення досліджень CgA.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

На сьогодні немає достатньої кількості даних щодо застосування препарату під час вагітності. Деяко більша кількість даних про застосування рацемічної суміші омепразолу в період вагітності свідчить про відсутність впливу на виникнення вроджених вад та фетотоксичного впливу. В дослідженнях езомепразолу у тварин не було виявлено прямого чи опосередкованого шкідливого впливу на ембріональний/фетальний розвиток. У дослідженнях рацемічної суміші на тваринах не було виявлено прямого чи опосередкованого впливу на перебіг вагітності, пологи та постнатальний розвиток. Слід з обережністю призначати препарат вагітним жінкам.

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

Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність прямої чи опосередкованої шкідливої дії препарату на репродуктивну функцію внаслідок його токсичного впливу.

Годування груддю

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

Фертильність

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Езонекса® слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетки не можна розжовувати або подрібнювати.

Пацієнтам, які мають труднощі з ковтанням, можна рекомендувати розчинити таблетку у 100 мл негазованої води, розмішати до розпаду таблетки, після чого суспензію мікрогранул слід випити одразу або протягом 30 хвилин. Після наповнити склянку водою наполовину, розмішати залишки і випити. Не можна використовувати ніякі інші рідини, оскільки вони можуть пошкодити кишковорозчинну оболонку. Мікрогранули не слід розжовувати або дрібнити.

Пацієнтам, які мають труднощі з ковтанням, можна ввести таблетку через назогастральний зонд, попередньо розчинивши її у половині склянки негазованої води. Дуже важливо, щоб шприц і зонд для цієї процедури були відповідними.

Введення препарату через назогастральний зонд:

1. Покласти таблетку у відповідний шприц і заповнити його приблизно 25 мл води та 5 мл повітря. Для деяких зондів може знадобитися 50 мл води для запобігання утрудненню проходження таблетки через зонд.
2. Струшувати шприц протягом 2 хвилин, щоб таблетка розпалася.
3. Тримати шприц вертикально, наконечником догори, перевірити прохідність наконечника.
4. Прикласти шприц до зонда, утримуючи його вертикально.
5. Струсити шприц та перевернути його наконечником униз. Швидко ввести 5–10 мл рідини. Перевернути шприц після введення та знову струсити (шприц слід тримати вертикально, щоб не забити наконечник).
6. Перевернути шприц знову та ввести ще 5–10 мл рідини у зонд. Повторювати процедуру, поки шприц не стане пустим.
7. Для змивання будь-яких залишків препарату слід заповнити шприц 25 мл води та 5 мл повітря, струсити шприц, перевернути його та швидко ввести рідину. Для деяких зондів може знадобитися 50 мл води.

Дорослі

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту: 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів. Додаткові 4 тижні терапії рекомендуються пацієнтам, у яких езофагіт не був вилікований або зберігаються його симптоми.

- Довготривале лікування пацієнтів із вилікованим езофагітом з метою запобігання рецидивів: 20 мг 1 раз на добу.

- Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: 20 мг 1 раз на добу пацієнтам без езофагіту. Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами не вдалося досягти, пацієнту слід пройти додаткове обстеження. Після зникнення симптомів для їх подальшого контролю може бути достатнім застосування 20 мг 1 раз на добу. Для дорослих можна застосовувати режим «у разі потреби»: по 20 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів, які застосовували НПЗП та у яких існує ризик розвитку виразок шлунка або дванадцятипалої кишки, подальший контроль симптомів з використанням режиму «у разі потреби» не рекомендується.

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

- лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої *Helicobacter pylori*, та
- запобігання рецидиву пептичних виразок у пацієнтів з виразками, зумовленими *Helicobacter pylori*: 20 мг Езонекси® з 1г амоксициліну та 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу протягом 7 днів.

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

- лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням НПЗП: рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу, тривалість лікування – 4–8 тижнів;

- профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованих з лікуванням НПЗП, у пацієнтів групи ризику: рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу.

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

Лікування синдрому Золлінгера–Еллісона: 40 мг 2 рази на добу. Дозування слід підбирати індивідуально, тривалість лікування визначається клінічними показаннями. Відповідно до отриманих клінічних даних, у більшості пацієнтів контроль стану досягається при прийомі доз від 80 та 160 мг езомепразолу на добу. Якщо доза перевищує 80 мг/добу, її потрібно розподілити на два прийоми.

Пацієнти особливих груп

Пацієнти з порушенням функції нирок

Корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібна. Через відсутність досвіду застосування Езонекси® пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю таким хворим

препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки

Не потребують корекції дози пацієнти зі слабким та помірним порушенням функції печінки. Для пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня максимальна доза Езонекси® не має перевищувати 20 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Педіатрична популяція

Діти віком до 12 років

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

Діти віком від 12 років

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту: 40 мг один раз на добу протягом 4 тижнів, пацієнтам з невилікуваним езофагітом або стійкими симптомами рекомендується додатково застосовувати препарат протягом 4 тижнів;

- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву: 20 мг один раз на добу;

- симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ): доза для пацієнтів без езофагіту становить 20 мг один раз на добу. Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами досягти не вдалося, пацієнту слід пройти додаткове обстеження. Після купірування симптомів подальшого контролю над ними можна досягти шляхом застосування препарату в дозі 20 мг один раз на добу.

Лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої Helicobacter pylori

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

Рекомендації щодо дозування препарату

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

Діти

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

Застосовують дітям віком від 12 років при таких показаннях:

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;

- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;

- симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

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

Передозування.

Дані щодо передозування обмежені. Шлунково-кишкові симптоми та слабкість описані після прийому 280 мг езомепразолу. Разова доза езомепразолу 80 мг не спричинить тяжких побічних ефектів. Спеціальний антидот невідомий.

Езомепразол значною мірою зв'язується з протеїнами плазми крові, тому гемодіаліз малоефективний. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Реакції наведено відповідно до частоти їх виникнення: дуже часто ($> 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

З боку крові та лімфатичної системи

Рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку імунної системи

Рідко: реакції гіперчутливості, такі як лихоманка, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок.

З боку обміну речовин і харчування

Нечасто: периферичні набряки.

Рідко: гіпонатріємія.

Частота невідома: гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»), важка гіпомагніємія може корелювати з гіпокальціємією. Гіпомагніємія також може бути пов'язана з гіпокаліємією.

З боку психіки

Нечасто: безсоння.

Рідко: збудження, депресія, сплутаність свідомості.

Дуже рідко: агресія, галюцинації.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення, парестезія, сонливість.

Рідко: порушення смаку.

З боку органів зору

Рідко: нечіткість зору.

З боку органів слуху та рівноваги

Нечасто: вертиго.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Рідко: бронхоспазм.

З боку травного тракту

Часто: біль у животі, запори, діарея, здуття живота, нудота, блювання.

Нечасто: сухість у роті.

Рідко: стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту.

Частота невідома: мікроскопічний коліт.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів

Нечасто: підвищення рівнів печінкових ферментів.

Рідко: гепатит з або без жовтяниці.

Дуже рідко: печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із захворюваннями печінки.

З боку шкіри і підшкірних тканин

Нечасто: дерматит, свербіж, кропив'янка, висип.

Рідко: алопеція, фоточутливість.

Дуже рідко: мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

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

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини

Нечасто: перелом стегна, зап'ястя і хребта (див. розділ «Особливості застосування»)

Рідко: артралгія, міалгія.

Дуже рідко: м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовидільної системи

Дуже рідко: інтерстиціальний нефрит, у деяких пацієнтів одночасно повідомлялося про ниркову недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

Дуже рідко: гінекомастія.

Загальні розлади

Рідко: нездужання, підсилення потовиділення.

Термін придатності.

2 роки.

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

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Езонекса® 40 мг: по 7 таблеток у блістерах. По 1, 2 або 4 блістери в пачці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Балканфарма Дупниця АТ, Болгарія).

Езонекса® 20 мг: по 7 таблеток у блістерах. По 2 або 4 блістери у пачці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Балканфарма Дупниця АТ, Болгарія).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 06.04.2020.