ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НЕКСІУМ
(NEXIUM)

Склад:
діюча речовина: езомепразол;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить езомепразолу магнію тригідрат, що відповідає 20 мг або 40 мг езомепразолу;
допоміжні речовини: гліцерол моностеарат, гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, магнію стеарат, метакриловий сополімер (тип А), целюлоза мікрокристалічна, парафін синтетичний, макрогол, полісорбат 80, кросповідон, натрію стеарилфумарат, цукор сферичний, тальк, титану діоксид (Е 171), триетилцитрат;
барвники: для таблеток по 20 мг: заліза оксид червонувато-коричневий (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172); для таблеток по 40 мг: заліза оксид червонувато-коричневий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетка 20 мг: світло-рожеваовальна,двоопуклавкритаплівковоюоболонкоютаблетка відбитком20 mG з одногобоку та A EH з іншогобоку;
таблетка 40 мг: рожева, овальна, двоопукла, вкрита плівковоюоболонкою таблетка з відбитком 40 mG з одного боку та A EI з іншого боку.

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 зменшує секрецію кислоти у шлунку завдяки специфічному, направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором протонної помпи парієтальних клітин. R- та S-ізомери омепразолу проявляють подібну фармакодинамічну активність.
Механізм дії
Езомепразол – це слабка основа, що концентрується та перетворюється на активну форму в дуже кислому середовищі секреторних канальців парієтальних клітин, де інгібує фермент H+K+-АТФ-азу – протонну помпу – та пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.
Фармакодинамічні ефекти
Після застосування 20 та 40 мг езомепразолу перорально початок дії лікарського засобу спостерігається впродовж однієї години.
Після повторного застосовування 20 мг езомепразолу один раз на добу протягом п'яти днів на п'ятий день середня максимальна секреція кислоти після стимуляції пентагастрином знижується на 90 % при вимірюванні через 6–7 годин після прийому останньої дози лікарського засобу.
Через п'ять днів застосування езомепразолу в дозах 20 мг та 40 мг перорально у пацієнтів з симптоматичною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) протягом 24-годинного періоду рівень внутрішньошлункового pH вище 4 підтримувався в середньому протягом 13 та 17 годин відповідно. Частка пацієнтів, у яких після прийому езомепразолу в дозі 20 мг pH шлунка підтримувалася на рівні більше 4 протягом 8, 12 та 16 годин, становила відповідно 76 %, 54 % та 24 %, в дозі 40 мг — 97 %, 92 % та 56 % відповідно.
За допомогою AUC як опосередкованого параметра концентрації лікарського засобу у плазмі крові було продемонстровано залежність між пригніченням секреції кислоти та вмістом езомепразолу в плазмі.
При застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг приблизно 78 % пацієнтів із рефлюксним езофагітом одужують через чотири тижні, 93 % – через вісім тижнів лікування.
Через один тиждень застосування езомепразолу в дозі 20 мг двічі на добу разом з відповідними антибіотиками приблизно у 90 % пацієнтів спостерігається успішна ерадикація *H. pylori*.
Після ерадикаційної терапії протягом одного тижня немає потреби у подальшій монотерапії антисекреторними лікарськими засобами для ефективного лікування виразки та усунення симптомів у пацієнтів із неускладненими виразками дванадцятипалої кишки.
У рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні пацієнтів із ендоскопічно доведеною кровотечею пептичної виразки класу Ia, Ib, IIa чи IIb (9 %, 43 %, 38 % та 10 % відповідно) за Форрестом рандомізували до груп застосування лікарського засобу Нексіум, розчин для інфузій (n = 375), або плацебо (n = 389). Після ендоскопічного гемостазу пацієнтам вводили або езомепразол у дозі 80 мг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 30 хвилин із подальшою тривалою інфузією зі швидкістю 8 мг/годину або плацебо протягом 72 годин. Після початкового 72-годинного періоду всіх пацієнтів переводили на відкритий пероральний прийом лікарського засобу Нексіум у дозі 40 мг протягом 27 днів для пригнічення кислотної секреції. Частота повторної кровотечі протягом 3 діб становила 5,9 % у групі прийому Нексіуму та 10,3 % у групі прийому плацебо. Через 30 днів після терапії частота повторних кровотеч у групі прийому Нексіуму та плацебо становила відповідно 7,7 % та 13,6 %.
У період лікування антисекреторними лікарськими засобами рівні гастрину в сироватці крові зростають у відповідь на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну А (CgA) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку. Через підвищення рівня CgA можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Згідно з опублікованими даними щонайменше за 5–14 днів до вимірювання рівня CgA необхідно припинити застосування інгібіторів протонної помпи. Це дозволить рівню CgA, який може бути хибно підвищеним після лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), повернутися до діапазону нормальних значень.
Під час довготривалої терапії езомепразолом як у дітей, так і дорослих спостерігалося збільшення кількості ентерохромафіноподібних клітин (enterochromaffin-like cells, ECL), яке, можливо, було спричинене підвищеним сироваткових рівнів гастрину. Ці результати вважаються клінічно незначущими.
На фоні довготривалого лікування антисекреторними препаратами відзначалося деяке зростання частоти утворення шлункових гландулярних кіст. Такі зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку; вони є доброякісні за природою та минають після завершення лікування.
Зменшення кислотності шлункового соку із будь-яких причин, у тому числі внаслідок застосування інгібіторів протонної помпи, призводить до збільшення у шлунку кількості бактерій, що зазвичай присутні у шлунково-кишковому тракті. Лікування інгібіторами протонної помпи може дещо збільшувати ризик шлунково-кишкових інфекцій, зумовлених, наприклад, *Salmonella* та *Campylobacter*, і у госпіталізованих пацієнтів, можливо, також *Clostridium difficile*.
Клінічна ефективність
У двох дослідженнях з ранітидином як активним компаратором було показано кращу ефективність лікарського засобу Нексіум у лікувавні шлункових виразок у пацієнтів, які застосовували нестероїдні протизапальні лікарські препарати (НПЗП), в тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).
У двох дослідженнях з плацебо як компаратора була продемонстрована краща ефективність лікарського засобу Нексіум у профілактиці виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів (віком > 60 років та/або з уже наявною виразкою), які застосовували НПЗП, в тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2.
Діти. У дослідженні, проведеному за участю дітей з ГЕРХ (віком від < 1 до 17 років), які отримували довготривале лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), у 61 % дітей спостерігалася гіперплазія ECL-клітин незначного ступеня, клінічна значимість якої була невідомою; розвитку атрофічного гастриту або карциноїдних пухлин не відмічалося.
Фармакокінетика.
Всмоктування
Езомепразол нестійкий у кислому середовищі, тому для перорального застосування використовують гранули з кишковорозчинним покриттям. В умовах *in vivo* лише незначна частина езомепразолу перетворюється на R-ізомер. Лікарський засіб швидко абсорбується: максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1–2 години після прийому. Абсолютна біодоступність езомепразолу після одноразового прийому дози 40 мг становить 64 % і зростає до 89 % на тлі щоденного прийому один раз на добу. Для дози 20 мг езомепразолу ці показники становлять 50 % і 68 % відповідно. Прийом їжі уповільнює та знижує всмоктування езомепразолу, проте це істотно не впливає на дію езомепразолу на внутрішньошлункову кислотність.
Розподіл
Виражений об'єм розподілу при рівноважній концентрації у здорових добровольців становить приблизно 0,22 л/кг маси тіла. Езомепразол на 97 % зв'язується з білками плазми крові.
Біотрансформація
Езомепразол повністю піддається метаболізму за участю системи цитохрому Р450 (CYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфної ізоформи CYP2C19, яка відповідає за утворення гідрокси- та дезметилметаболітів езомепразолу. Метаболізм частини, що залишилася, забезпечується іншою специфічною ізоформою, CYP3A4, яка відповідає за утворення езомепразол сульфону, основного метаболіту, який виявляється в плазмі крові.
Виведення
Параметри, наведені нижче, відображають в основному характер фармакокінетики у пацієнтів з активним ферментом CYP2C19 (пацієнти з активним метаболізмом).
Загальний плазмовий кліренс становить приблизно 17 л/год після одноразового прийому лікарського засобу та приблизно 9 л/год – після багаторазового прийому. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 1,3 години при систематичному прийомі лікарського засобу 1 раз на добу. Езомепразол повністю виводиться із плазми крові між прийомами, і тенденції до його накопичення в організмі при застосуванні один раз на добу не спостерігається.
Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію кислоти шлункового соку. При пероральному застосуванні езомепразолу до 80 % дози виводиться у вигляді метаболітів з сечею, решта виводиться з фекаліями. У сечі виявляється менше 1 % незміненого езомепразолу.
Лінійність/нелінійність
Фармакокінетика езомепразолу досліджувалася у разі застосування лікарського засобу в дозах до 40 мг двічі на добу. Площа, обмежена кривою залежності концентрації лікарського засобу в плазмі крові від часу, збільшується при повторному прийомі езомепразолу. Це збільшення є дозозалежним та призводить до нелінійного зростання співвідношення «доза – AUC» після повторного застосування лікарського засобу. Ця залежність від часу та дози зумовлена зниженням метаболізму першого проходження та системного кліренсу, можливо, пов'язаним із пригніченням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфонметаболітом.
Особливі групи пацієнтів
Повільні метаболізатори
Приблизно 2,9 ± 1,5 % населення не має функціонального ферменту CYP2C19 і називаються повільними метаболізаторами. У таких осіб метаболізм езомепразолу, ймовірно, каталізується переважно CYP3A4. Після багаторазового застосування езомепразолу у дозі 40 мг один раз на добу середня площа під кривою «концентрація в плазмі крові — час» була приблизно на 100 % вищою у повільних метаболізаторів, ніж у осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня максимальна концентрація у плазмі крові була підвищена приблизно на 60 %. Ці дані не вимагають змін у дозуванні езомепразолу.
Стать
Після одноразового застосування езомепразолу в дозі 40 мг середня площа під кривою «концентрація в плазмі крові — час» у жінок приблизно на 30 % вища, ніж у чоловіків. Залежної від статі різниці не відзначається при повторному застосуванні лікарського засобу один раз на добу. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.
Порушення функції печінки
Метаболізм езомепразолу у пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може бути порушеним. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки швидкість метаболізму знижується, внаслідок чого площа під кривою залежності концентрації езомепразолу в плазмі крові від часу зростає вдвічі. Тому максимальна доза лікарського засобу для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не повинна перевищувати 20 мг. Езомепразол або його основні метаболіти не виявляють тенденції до накопичення при застосуванні один раз на добу.
Порушення функції нирок
Не проводилося досліджень за участю пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, але не за виведення основної сполуки, змін метаболізму езомепразолу у пацієнтів із порушенням функції нирок не очікується.
Пацієнти літнього віку
Метаболізм езомепразолу незначним чином змінюється у пацієнтів літнього віку (71–80 років).
Діти віком 12–18 років
Після повторного застосування езомепразолу в дозі 20 мг та 40 мг загальна експозиція (AUC) та час до досягнення максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові (t_{max}) у дітей віком 12–18 років були схожими зі значеннями AUC і t_{max} у дорослих у разі застосування обох доз езомепразолу.

Клінічні характеристики.
Показання.
Дорослі:
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):
- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

У поєднанні з відповідними антибактеріальними лікувальними засобами для ерадикації Helicobacter pylori та:
- лікування виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої *Helicobacter pylori, та*
- 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 лікарського засобу для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок.

Лікування синдрому Золлінгера — Еллісона.

Діти віком від 12 років:
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):
- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

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

Протипоказання.
Підвищена чутливість до діючої речовини, заміщених бензимідазолів або до будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих у розділі «Склад».
Езомепразол не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів
Інгібітори протеази
Відмічалася взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази. Клінічна значимість та механізми таких зареєстрованих взаємодій не завжди відомі. Підвищені рівні pH шлункового соку в період лікування омепразолом можуть змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інший можливий механізм взаємодії полягає у пригніченні активності CYP2C19.
Повідомлялося, що при супутньому застосуванні з омепразолом рівні атазанавіру та нелфінавіру в сироватці крові знижувалися, тому їх одночасне застосування не рекомендується. При супутньому застосуванні омепразолу (40 мг один раз на добу) разом з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців експозиція атазанавіру істотно знижувалася (значення AUC, C_{max} та C_{min} зменшувалися приблизно на 75 %). Збільшення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу омепразолу на експозицію атазанавіру. При супутньому застосуванні омепразолу (20 мг на добу) з атазанавіром 400 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців відмічалося зниження експозиції атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з експозицією, відміченою 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 М8 знижувалися на 75-92 %. Через подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром (див. розділ «Особливості застосування»); супутнє застосування езомепразолу з нелфінавіром протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).
У ході 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 (у поєднанні 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 спостерігалося підвищення рівнів метотрексату на фоні спільного застосування з інгібіторами протонного насоса.
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. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну); при необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.
Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від pH
Зменшення кислотності шлункового соку під час лікування езомепразолом та іншими лікарськими засобами групи ІПП може знижувати або підвищувати абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від pH шлункового вмісту. Як і у випадку з іншими лікарськими засобами, що зменшують внутрішньошлункову кислотність, абсорбція таких лікарських засобів, як кетоконазол, итраконазол, а також ерлотиніб, може зменшуватися, тоді як всмоктування таких лікарських засобів, як дигоксин, може підвищуватися під час лікування езомепразолом. Одночасне застосування омепразолу (20 мг на добу) та дигоксину у здорових добровольців підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % (у двох із десяти досліджуваних осіб – до 30 %). Рідко реєструвалися випадки токсичності, спричиненої застосуванням дигоксину. Проте слід дотримуватися обережності при призначенні високих доз езомепразолу пацієнтам літнього віку. Необхідно посилити клінічний лікарський моніторинг дигоксину.
Лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP2C9
Езомепразол є інгібітором CYP2C19, основного ферменту, що метаболізує езомепразол. Відповідно, при комбінації езомепразолу з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн тощо, концентрації цих лікарських засобів у плазмі крові можуть зростати та може виникнути потреба у зменшенні їх дози. Це, зокрема, слід мати на увазі, коли езомепразол призначається для застосування в режимі «за потребою».
Діазепам
Супутнє застосування езомепразолу в дозі 30 мг призводило до зниження кліренсу діазепаму, субстрату CYP2C19, на 45 %.
Фенітоїн
При супутньому застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг у хворих на епілепсію відмічалося зростання мінімальної концентрації фенітоїну в плазмі крові на 13 %. Рекомендується контролювати рівень фенітоїну в плазмі крові на початку терапії езомепразолом або у разі її скасування.
Вориконазол
Застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) збільшувало C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.
Цилостазол
Омепразол, а також езомепразол діють як інгібітори CYP2C19. У ході перехресного дослідження застосування омепразолу у дозі 40 мг здоровим добровольцям підвищувало C_{max} та AUC цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.
Цизаприд
У здорових добровольців при супутньому застосуванні з езомепразолом (40 мг) площа під кривою залежності концентрації цизаприду в плазмі крові від часу (AUC) зростала на 32 %, а період його напіввиведення ($t^{1/2}$) зростав на 31 %, але значного зростання максимального рівня цизаприду в плазмі крові не спостерігалося. Незначного подовження інтервалу QTc, яке спостерігалося при монотерапії цизапридом, при супутньому застосуванні цизаприду з езомепразолом не відмічалося (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 післяреєстраційному періоді 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 спільного застосування езомепразолу на фоні терапії варфарином чи іншими похідними кумарину.
Клопідогель
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 проведення досліджень за участю здорових добровольців, показали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю в середньому на 40 % і зниження максимального показника інгібування [індукованої аденозиндифосфатом (АДФ)] агрегації тромбоцитів в середньому на 14 %.
Під час проведення дослідження за участю здорових добровольців, коли клопідогель застосовувався разом 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 у цих осіб були однаковими в групі застосування клопідогрелю як монотерапії і в групі застосування клопідогрелю разом з езомепразолом і АСК.
У спостережних і клінічних дослідженнях отримано суперечливі дані щодо клінічних аспектів ФК/ФД взаємодії езомепразолу стосовно основних серцево-судинних явищ. Як запобіжний захід одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.
Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії
Амоксицилін і хінідин
Було відмічено, що езомепразол не чинив клінічно значущого впливу на фармакокінетику амоксициліну або хінідину.
Напроксен або рофекоксиб
Протягом короткочасних досліджень супутнього застосування езомепразолу з напроксеном або рофекоксибом жодної фармакокінетичної взаємодії помічено не було.
Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу
Лікарські засоби, які пригнічують активність CYP2C19 та/або CYP3A4
Езомепразол метаболізується за допомогою ферментів CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє застосування езомепразолу та інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг двічі на добу) 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_{τ} омепразолу на 280 %. Корекція дози езомепразолу, як правило, не потрібна в будь-якій з цих ситуацій. Однак слід розглянути питання про корекцію дози для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки та у разі, якщо показано довготривале лікування.
Лікарські засоби, що індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4
Лікарські засоби, що індукують активність CYP2C19 або CYP3A4 (такі як рифампіцин та звіробій), можуть призводити до зниження рівнів езомепразолу у сироватці крові шляхом прискорення швидкості його метаболізму.
Діти. Дослідження лікарської взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.
При наявності будь-яких тривожних симптомів (наприклад, таких як значна безпричинна втрата маси тіла, періодичне блювання, дисфагія, блювання з домішками крові або мелена), а також при наявності виразки шлунка або при підозрі на неї потрібно виключити наявність злоякісного новоутворення, оскільки лікування Нексіумом може призвести до згладжування симптоматики і відстрочити встановлення діагнозу.
Довгострокове застосування лікарського засобу
Пацієнти, які приймають лікарський засіб протягом тривалого періоду (особливо пацієнти, які отримують лікування більше року), повинні перебувати під регулярним наглядом лікаря.
Лікування за потребою
Пацієнти, які приймають Нексіум за потребою, повинні бути проінструктовані про необхідність зв'язатися зі своїм лікарем при зміні характеру симптомів.
Ерадикація Helicobacter pylori
При призначенні езомепразолу для ерадикації *Helicobacter pylori* слід врахувати можливість лікарських взаємодій між усіма компонентами потрійної терапії. Кларитроміцин є потужним інгібітором CYP3A4, тому при призначенні потрійної терапії пацієнтам, які отримують інші лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP3A4 (наприклад цизаприд), необхідно враховувати можливі протипоказання і взаємодії кларитроміцину з цими лікарськими засобами.
Шлунково-кишкові інфекції

Застосування інгібіторів протонної помпи може дещо підвищити ризик розвитку шлунково-кишкових інфекцій, таких як *Salmonella* та *Campylobacter* (див. розділ «Фармакодинаміка»).
Всмоктування вітаміну B_{12}
Езомепразол, як і всі лікарські засоби, які блокують секрецію кислоти у шлунку, може зменшувати всмоктування вітаміну B_{12} (цianокобаламіну) внаслідок розвитку гіпо- або ахлорґідрії. Це слід враховувати у разі проведення довгострокового лікування пацієнтів зі зниженими запасами вітаміну B_{12} в організмі або пацієнтів з факторами ризику щодо зниженого всмоктування вітаміну B_{12}.
Гіпомагніємія
Про тяжку форму гіпомагніємії повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), такими як езомепразол, щонайменше протягом трьох місяців, а у більшості випадків – протягом року. Можуть спостерігатися серйозні прояви гіпомагніємії, такі як втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія, але ці симптоми можуть розпочатися непомітно і їх можна пропустити. У більшості випадків стан пацієнтів, у яких спостерігалася гіпомагніємія, покращувався після замісної терапії магнієм і припинення лікування ІПП.
Щодо пацієнтів, які, як очікується, будуть знаходитися на тривалому лікуванні, або щодо пацієнтів, які отримують лікування ІПП сумісно з дигоксином або лікарськими засобами, що можуть спричинити розвиток гіпомагніємії (наприклад з діуретиками), медичним працівникам слід розглянути питання про визначення рівнів магнію перед початком лікування ІПП та періодично протягом терапії.
Разик виникнення переломів
Інгібітори протонної помпи, особливо при застосуванні у великих дозах та протягом тривалого лікування (> 1 року), деякою мірою можуть підвищувати ризик перелому стегна, зап'ястка та хребта, головним чином у пацієнтів літнього віку або за наявності інших факторів ризику. Дані, отримані у ході спостережних досліджень, свідчать про те, що інгібітори протонної помпи можуть підвищувати загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякі випадки такого збільшення кількості переломів можуть бути пов'язані з іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та адекватну кількість вітаміну D і кальцію.
Підозрілий шкірний меланомний ефект (ПШМЕ)
При застосуванні інгібіторів протонної помпи випадки ПШМЕ були дуже рідкі. У разі появи уражень, особливо на відкритих сонцю ділянках шкіри, і якщо вони супроводжуються артралгією, пацієнт повинен негайно звернутися за медичною допомогою, а медичний працівник повинен розглянути питання про припинення прийому лікарського засобу Нексіум. Розвиток ПШМЕ після лікування одним з інгібіторів протонної помпи збільшує ризик появи ПШМЕ при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.
Комбінація з іншими лікарськими засобами
Сумісне застосування езомепразолу з атазанавіром не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінації атазанавіру з інгібітором протонної помпи уникнути неможливо, рекомендується ретельно наглядати за пацієнтами в умовах стаціонару, а також підвищити дозу атазанавіру до 400 мг зі 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.
Езомепразол є інгібітором CYP2C19. Тому на початку або під час закінчення лікування езомепразолом слід мати на увазі можливість взаємодії езомепразолу з лікарськими засобами, метаболізм яких проходить за участю CYP2C19. Взаємодія спостерігається між клопідогрелем і езомепразолом (див розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значимість цієї взаємодії залишається невизначеною. Як запобіжний захід одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

Призначаючи езомепразол для застосування в режимі «за потребою», у зв'язку з коливаннями концентрацій езомепразолу в плазмі крові слід враховувати наслідки взаємодії лікарського засобу Нексіум з іншими лікарськими засобами, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».
Сахароза
Даний лікарський засіб містить сахарозу.
20 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 28 мг сахарози.
40 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 30 мг сахарози.
Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або сахаразо-ізомальтазною недостатністю не слід приймати цей лікарський засіб.
Вплив на результати лабораторних досліджень
Через підвищення рівня хромограніну А (CgA) можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування езомепразолом потрібно припинити щонайменше за 5 днів до вимірювання рівнів CgA (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо після першого визначення рівні CgA та гастрину не повернулися до референтного діапазону, аналіз необхідно повторити через 14 днів після завершення лікування інгібітором протонної помпи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність
На цей час немає достатньої кількості даних про застосування лікарського засобу Нексіум під час вагітності. Дані епідеміологічних досліджень застосування рацемічної суміші омепразолу в період вагітності свідчать про відсутність ризику вроджених вад розвитку та токсичного впливу лікарського засобу на плід. 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 лікарський засіб вагітним жінкам.
Поміркна кількість даних стосовно вагітних жінок (від 300 до 1000 випадків вагітності) свідчить про відсутність ризику вроджених вад розвитку або токсичного впливу езомепразолу на стан плоду/здоров'я новонародженої дитини.
Результати досліджень на тваринах свідчать про відсутність прямої чи опосередкованої шкідливої дії лікарського засобу на репродуктивну функцію за рахунок його токсичного впливу.
Годування груддю
Невідомо, чи езомепразол проникає 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 лікарського засобу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Езомепразол чинить незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Повідомляється про такі побічні реакції, як запаморочення (нечасто) і нечіткість зору (рідко) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо такі розлади спостерігаються, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.
Дорослі
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)
- Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту
40 мг один раз на добу протягом 4 тижнів.
Пацієнтам з невилікуваним езофагітом або стійкими симптомами рекомендується додатково застосовувати лікарський засіб протягом 4 тижнів.
- Довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву:
20 мг один раз на добу.
- Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ)
Доза для пацієнтів без езофагіту становить 20 мг один раз на добу.
Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами досягти не вдалося, пацієнту слід пройти додаткове обстеження. Після зникнення симптомів для їх подальшого контролю може бути достатнім застосування 20 мг один раз на добу. При необхідності можна перейти на прийом лікарського засобу в режимі «за потребою», тобто застосовувати лікарський засіб по 20 мг один раз на добу. Не рекомендується застосування лікарського засобу «за потребою» для подальшого контролю за симптомами пацієнтам з ризиком розвитку виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, які приймають НПЗП.

У комбінації із відповідними антибактеріальними лікувальними засобами для ерадикації Helicobacter pylori та
- лікування виразки дванадцятипалої кишки, спричиненої Helicobacter pylori, та
- запобігання рецидиву пептичних виразок у пацієнтів з виразками, зумовленими Helicobacter pylori:
20 мг Нексіуму з 1 г амоксициліну та 500 мг кларитроміцину двічі на добу протягом 7 днів.

Пацієнти, які потребують тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)
- Лікування виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗП:
звичайна доза становить 20 мг один раз на добу. Тривалість лікування становить 4–8 тижнів.
- Профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовлених застосуванням НПЗП, у пацієнтів, які належать до групи ризику:
20 мг один раз на добу.

Тривале лікування після внутрішньовенного застосування лікарського засобу для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок:
40 мг один раз на добу протягом 4 тижнів після внутрішньовенного застосування лікарського засобу для профілактики рецидиву кровотечі з пептичних виразок.

Лікування синдрому Золлінгера — Еллісона
Рекомендована початкова доза лікарського засобу Нексіум становить 40 мг двічі на добу.
Далі дозу лікарського засобу коригують індивідуально; лікування триває так довго, як цього вимагають клінічні показання. Виходячи з наявних клінічних даних, у більшості пацієнтів контроль стану може бути досягнутий при дозах від 80 до 160 мг езомепразолу на добу. Якщо дози перевищують 80 мг на добу, дозу слід розділити і застосовувати двічі на добу.

Особливі групи пацієнтів
Пацієнти з порушеною ниркову функцією
Пацієнтам з порушенням ниркової функції корекція дози не потрібна. Через обмеженість досвіду застосування лікарського засобу пацієнтам із тяжкою ниркову недостатністю при лікуванні таких пацієнтів слід дотримуватися обережності (див. розділ «Фармакокінетика»).
Пацієнти з порушеною печінковою функцією
Пацієнтам з порушенням печінкової функції від легкого до помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Максимальна доза лікарського засобу Нексіум для пацієнтів з порушенням печінкової функції тяжкого ступеня не повинна перевищувати 20 мг (див. «Фармакокінетика»).
Пацієнти літнього віку
Пацієнтам літнього віку корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Діти
Діти віком від 12 років
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)
- Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту:
40 мг один раз на добу протягом 4 тижнів.
Пацієнтам з невилікуваним езофагітом або стійкими симптомами рекомендується додатково застосовувати лікарський засіб протягом 4 тижнів.
- Довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву:
20 мг один раз на добу.
- Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ)
Доза для пацієнтів без езофагіту становить 20 мг один раз на добу. Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами досягти не вдалося, пацієнту слід пройти додаткове обстеження. Після зникнення симптомів для їх подальшого контролю може бути достатнім застосування лікарського засобу 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.

Таблиця 1

Рекомендації щодо дозування лікарського засобу

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

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

Спосіб застосування
Таблетку слід ковтати цілою, запиваючи рідиною. Таблетки не слід розжовувати або подрібнювати.
Для пацієнтів, які відчувають труднощі при ковтанні, таблетки можна також розчинити у половині склянки негазованої води. Не слід застосувати інші рідини, оскільки вони можуть розчинити кишковорозчинну оболонку. Розмішати до розпаду таблеток, після чого суспензію гранул слід випити відразу або протягом 30 хвилин. Наповнити склянку водою наполовину, розмішати залишки і випити. Не слід розжовувати або подрібнювати гранули.

Для пацієнтів, які не можуть ковтати, таблетки слід розчинити в негазованій воді і ввести через шлунковий зонд. Важливо ретельно перевірити придатність обраного шприца та зонда. Інструкції щодо підготовки та введення лікарського засобу через зонд наведені нижче.

Введення лікарського засобу через шлунковий зонд
1. Помістіть таблетку у відповідний шприц і наберіть в шприц приблизно 25 мл води та близько 5 мл повітря. Для деяких зондів може бути потрібне розведення лікарського засобу в 50 мл води для того, щоб уникнути забивання зонда гранулами таблетки.
2. Одразу ж струсіть шприц протягом приблизно 2 хвилин для розчинення таблетки.
3. Тримайте шприц наконечником вгору і переконайтеся у тому, що наконечник не засмітився.
4. Під'єднайте шприц до зонда, продовжуючи утримувати шприц спрямованим вгору.
5. Струсіть шприц та переверніть його наконечником донизу. Негайно введіть 5–10 мл розчиненого лікарського засобу у зонд. Після введення поверніть шприц в попереднє положення і струсіть (шприц потрібно утримувати наконечником вгору для уникнення засмічення наконечника).
6. Переверніть шприц наконечником вниз і введіть ще 5–10 мл лікарського засобу в зонд. Повторіть цю процедуру до повного випорожнення шприца.
7. Наберіть у шприц 25 мл води та 5 мл повітря та повторіть пункт 5, якщо потрібно, щоб змити осад, що лишився у шприці. Для деяких зондів у разі необхідності потрібно набирати 50 мл води.

Діти.

Нексіум не слід застосовувати дітям віком до 12 років, оскільки дані щодо такого застосування відсутні.
Застосовують дітям віком від 12 років при таких показаннях:
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)
- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).
У поєднанні з антибіотиками при лікуванні виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої *Helicobacter pylori*.

Передозування.
На цей час дані щодо навмисного передозування дуже обмежені. Симптоми, описані при прийомі лікарського засобу в дозі 280 мг, включали симптоми з боку шлунково-кишкового тракту та слабкість. Разовий прийом езомепразолу в дозі 80 мг не викликав жодних негативних наслідків. Специфічний антидот невідомий. Езомепразол значним чином зв'язується з білками плазми крові, тому виведення за допомогою діалізу не значне. Як і при будь-якому передозуванні слід надати симптоматичне та загальне підтримуюче лікування.

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

Перелік побічних реакцій
Нижче зазначені побічні реакції на езомепразол, виникнення яких реєстрували або підозрювали під час клінічних досліджень лікарського засобу та в післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Жодна з реакцій не виявилася дозозалежною.
Реакції наведені відповідно до частоти їх виникнення: дуже часто (> 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних).

Таблиця 2

Системи і органи	Частота
З боку крові та лімфатичної системи	Рідко
	Дуже рідко
З боку імунної системи	Рідко
З боку обміну речовин та харчування	Нечасто
	Рідко
	Частота невідома
З боку психіки	Нечасто
	Рідко
	Дуже рідко
З боку нервової системи	Часто
	Нечасто
	Рідко
З боку органів зору	Рідко
З боку органів слуху та рівноваги	Нечасто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Рідко
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто
	Нечасто
	Рідко
	Частота невідома

З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто
	Рідко
	Дуже рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто
	Рідко
	Дуже рідко
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Нечасто
	Рідко
	Дуже рідко
З боку нирок та сечовидільної системи	Дуже рідко
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже рідко
Загальні розлади	Рідко

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

Термін придатності.
3 роки.

Умови зберігання.
Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.
Зберігати у блістері з метою захисту від проникнення вологи.

Упаковка.
Таблетки по 20 мг: по 7 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери у картонній коробці.
Таблетки по 40 мг: по 7 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
АстраЗенека АБ/ AstraZeneca AB.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Гертуневеген, Содертал'є, 151 85, Швеція/ Gartunavagen, Sodertalje, 151 85, Sweden.