

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

## Еманера (Emanera)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 капсула кишковорозчинна містить 20 мг або 40 мг езомепразолу (у вигляді езомепразолу магнію дигідрату);

*допоміжні речовини:* цукор сферичний (містить сахарозу), повідон, натрію лаурилсульфат, опадрайї білий 85F28751, магнію карбонат важкий, метакрилатного сополімеру дисперсія, тальк, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), полісорбат 80, заліза оксид червоний (Е 172), желатин.

Лікарська форма Капсули кишковорозчинні.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи.

Код АТС А02В С05.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба:

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

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

- лікування виразки дванадцятипалої кишки, пов'язаної з *Helicobacter pylori*;
- запобігання рецидивам пептичних виразок у хворих на виразки, спричинені *Helicobacter pylori*.

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

- лікування виразок, спричинених терапією НПЗЗ;
- профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів групи ризику у зв'язку з прийомом НПЗЗ.

Профілактика рецидиву кровотечі виразок шлунка або дванадцятипалої кишки після лікування езомепразолом у формі розчину для інфузій.

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до активної субстанції, заміщених бензimidазолівбо будь-якого іншого інгредієнта препарату.

Езомепразол, як і інші інгібітори протонної помпи, не рекомендується застосовувати разом з атазанавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дитячий вік до 12 років.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Капсули потрібно ковтати цілими, запиваючи рідиною. Препарат можна приймати у будь-який час дня під час вживання їжі або без неї. Капсули не можна розжовувати або подрібнювати.

Для пацієнтів, яким важко ковтати, капсулу можна відкрити, а гранули змішати з половиною склянки негазованої води. Будь-яку іншу рідину використовувати не рекомендується через можливе пошкодження ентросолубільного покриття гранул. Рідину з гранулами потрібно випити одразу або в межах 30 хвилин після приготування. Після цього потрібно обполоснути склянку половиною склянки води і випити. Гранули не можна розжовувати або подрібнювати.

Для пацієнтів, які не можуть ковтати, капсулу потрібно відкрити, гранули змішати з половиною склянки негазованої води і ввести через шлунковий зонд. Важливо ретельно перевірити відповідність вибраного шприца і зонда. Інструкції для приготування та введення суміші наводяться у розділі *«Особливості застосування»*.

Дорослі та діти віком від 12 років

#### *Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба*

*Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту* 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів. Додаткові 4 тижні рекомендуються для пацієнтів, у яких езофагіт не був вилікуваний або зберігаються його симптоми.

*Довготривале лікування рецидивів у пацієнтів із вилікуваним езофагітом* 20 мг 1 раз на добу.

*Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби:* 20 мг 1 раз на добу пацієнтам без езофагіту. Якщо контроль симптомів не досягається протягом 4 тижнів лікування, пацієнта слід обстежити. При усуненні симптомів для подальшого контролю може бути достатньо застосування 20 мг 1 раз на добу. Для дорослих можна застосовувати схему “у разі потреби”, приймаючи 20 мг 1 раз на добу. Пацієнтам, які застосовували НПЗЗ та у яких існує ризик розвитку виразок шлунка або дванадцятипалої кишки, подальший контроль симптомів з використанням схеми “у разі потреби” не рекомендується.

#### Дорослі

#### *У комбінації з антибактеріальними засобами для ерадикації Helicobacter pylori*

*Лікування виразки дванадцятипалої кишки, пов'язаної з Helicobacter pylori:* 20 мг Еманери з 1 г амоксициліну та 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу протягом 7 днів.

*Запобігання рецидивам пептичних виразок у хворих на виразки, спричинені Helicobacter pylori:* 20 мг Еманери з 1 г амоксициліну та 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу протягом 7 днів.

#### *Лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням НПЗЗ*

*Лікування виразок шлунка, спричинених терапією НПЗЗ:* рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування становить 4-8 тижнів.

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

#### *Профілактика рецидиву кровотечі виразок шлунка або дванадцятипалої кишки після лікування езомепразолом у формі розчину для інфузій*

40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів. Періоду перорального лікування Еманерою передуює терапія, спрямована на пригнічення кислотності, яка полягає у застосуванні езомепразолу у формі розчину для інфузій.

*Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона:* по 40 мг 2 рази на добу. Дозування слід підбирати індивідуально, тривалість лікування визначається клінічними показаннями. Відповідно до отриманих клінічних даних більшості пацієнтів захворювання може бути контрольованим при прийомі від 80 та 160 мг езомепразолу на добу. Якщо доза перевищує 80 мг/добу, її потрібно розподілити на два прийоми.

#### *Порушення функції нирок*

Корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібна. Через відсутність дослідів застосування Еманери для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю таким хворим препарат слід призначати з обережністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Порушення функції печінки*

Не потрібна корекція дози для пацієнтів зі слабким та помірним порушенням функції печінки. Для пацієнтів із серйозними порушеннями функції печінки максимальна доза Еманери не повинна перевищувати 20 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Пацієнти літнього віку*

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

*Діти віком до 12 років*

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

### ***Побічні реакції.***

Під час клінічних досліджень та після впровадження езомепразолу у широку медичну практику повідомлялося про наведені нижче побічні ефекти. Не було виявлено дозозалежних ефектів. Небажані явища класифікувались за органами та системами органів

#### Порушення системи кровотворення

Лейкопенія, тромбоцитопенія, агрунолоцитоз, панцитопенія.

#### Порушення імунної системи

Реакції гіперчутливості, такі як гарячка, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок.

#### Порушення метаболізму

Периферичні набряки, гіпонатріємія, гіпомагніємія; тяжка гіпомагніємія може призвести до гіпокальціємії.

#### Психічні розлади

Безсоння, збудження, депресія, сплутаність свідомості, агресія, галюцинації.

#### Порушення нервової системи

Головний біль, слабкість, парестезія, сонливість, порушення смаку.

#### Порушення з боку органів зору

Нечіткість зору.

#### Порушення з боку органів слуху

Запаморочення.

#### Порушення дихальної системи

Бронхоспазм.

#### Порушення травлення

Біль у животі, запори, діарея, здуття живота, нудота, блювання, сухість у роті, стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту, мікроскопічний коліт.

#### Порушення гепатобіліарної системи

Підвищення рівнів печінкових ферментів, гепатит з або без жовтяниці, печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із захворюваннями печінки.

#### Порушення шкіри та м'яких тканин

Дерматит, свербіж, кропив'янка, висип, алопеція, фоточутливість, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

#### Скелетно-м'язові порушення

Артралгія, міалгія, м'язова слабкість.

#### Порушення з боку нирок та сечовидільної системи

Інтерстиціальний нефрит.

#### Порушення репродуктивної системи

Гінекомастія.

#### Загальні порушення

Слабкість, підсилення потовиділення.

### ***Передозування.***

Відомо дуже небагато випадків навмисного передозування. Симптомами, описаними у зв'язку з прийомом дози 280 мг, були шлунково-кишкові розлади і слабкість. Одноразові дози езомепразолу 80 мг не викликали розладів. Специфічний антидот невідомий. Езомепразол добре зв'язується з білками плазми і тому погано виводиться шляхом діалізу. При передозуванні потрібно проводити симптоматичне лікування та вживати стандартних заходів для підтримання функцій організму.

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

Щодо езомепразолу були отримані недостатні клінічні дані стосовно дії у період вагітності. При

застосуванні езомепразолу, який є рацемічною сумішшю, дані, отримані під час епідеміологічних досліджень, для більшої кількості жінок у період вагітності не вказують на наявність ефектів, пов'язаних із мальформацією або фетотоксичністю. Під час експериментів на тваринах із застосуванням езомепразолу не були отримані дані, які б вказували на наявність шкідливого впливу на розвиток ембріона/плода. Під час експериментів на тваринах із застосуванням цієї рацемічної суміші не спостерігали ознак прямого або непрямого несприятливого впливу на перебіг вагітності, пологів або на післяпологовий розвиток. Призначати цей препарат вагітним жінкам слід з обережністю.

Досі невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко у жінок. Дослідження за участі жінок у період лактації не проводились. Тому Еманеру не рекомендується застосовувати протягом періоду годування груддю.

### **Діти.**

Через відсутність даних Еманеру не рекомендується застосовувати для лікування дітей віком до 12 років.

### **Особливості застосування.**

У разі наявності тривожних симптомів (таких як виражене зменшення маси тіла, нудота, дисфагія, гематемезис або мелена) та якщо виразка шлунка підозрюється або наявна, необхідно виключити злоякісність, оскільки застосування Еманери 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 за схемою “у разі потреби”, слід повідомити лікаря про будь-яку зміну характеру симптомів. При призначенні езомепразолу необхідно брати до уваги його взаємодію з іншими лікарськими засобами, які можуть впливати на концентрацію езомепразолу у плазмі крові.

При призначенні езомепразолу для ерадикації *Helicobacter pylori* необхідно враховувати можливі лікарські взаємодії всіх компонентів потрійної терапії. Кларитроміцин є потужним інгібітором СYP3A4, і необхідно враховувати його протипоказання та взаємодію (якщо застосовується потрійна терапія пацієнтам, які приймають одночасно з езомепразолом інші лікарські засоби, які метаболізуються СYP3A4, такі, наприклад, як цизаприд).

Даний лікарський засіб містить сахарозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, недостатньою абсорбцією глюкози-галактози або недостатністю сахарази-ізомальтази не слід призначати цей препарат.

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

Не рекомендується супутньо застосовувати езомепразол та атазанавір. 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 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

У здорових добровольців відзначалася фармакокінетична/фармакодинамічна взаємодія між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг/добова підтримуюча доза 75 мг) та езомепразолом (40 мг на добу перорально), що призводила до зменшення експозиції активного метаболіту клопідогрелу у середньому на 40 % та зменшення максимальної інгібуючої активності (АДФ-індукованої) щодо агрегації тромбоцитів в середньому на 14 %. Відповідно до цього, застосування окремо езомепразолу та клопідогрелу слід уникати.

### **Введення через шлунковий зонд**

1. Відкрити капсулу і набрати гранули у відповідний шприц, а потім набрати у шприц приблизно 25 мл води і приблизно 5 мл повітря.
2. Для деяких зондів потрібно готувати суміш з 50 мл води, щоб запобігти закупорюванню зонда гранулами.
3. Одразу струсити шприц для рівномірного розподілу гранул у суміші.
4. Тримавши шприц кінчиком вгору, перевірити, щоб кінчик не був закупорений.
5. Приєднати шприц до зонда, зберігаючи описане вище положення шприца.

6. Струснути шприц і перевернути його кінцем донизу. Одразу ввести в зонд 5–10 мл. Після введення перевернути шприц і струснути (шприц потрібно тримати кінцем вгору, щоб уникнути закупорювання).
7. Перевернути шприц кінцем донизу і одразу ввести в зонд ще 5–10 мл. Повторювати цю процедуру до повного спорожнення шприца.
8. Набрати в шприц 25 мл води і 5 мл повітря і у разі необхідності повторити процедуру № 5 для вимивання осаду, що залишився у шприці. Для деяких зондів потрібно 50 мл води.

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

Лікування препаратом Еманера не впливає на здатність керувати автомобілем або роботу з іншими механізмами. У разі, якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення та нечіткість зору, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

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

***Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів.***

Знижена кислотність шлункового соку при застосуванні езомепразолу може збільшити або зменшити абсорбцію лікарських засобів, якщо їх абсорбція залежить від кислотності шлункового соку.

Як і у разі застосування інших препаратів, що зменшують внутрішньошлункову кислотність, абсорбція таких препаратів, як кетоконазол, ітраконазол, а також ерлотиніб може зменшуватися, тоді як всмоктування таких препаратів, як дигоксин, може підвищуватися під час лікування езомепразолом та ацетилсаліциловою кислотою. Одночасне застосування омепразолу (20 мг на день) та дигоксину у здорових добровольців підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % (у двох з десяти осіб – на 30 %).

Відзначалася взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази. Клінічна значимість та механізми таких взаємодій невідомі. Підвищена рН шлунка у період лікування омепразолом може змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інший можливий механізм взаємодії полягає у пригніченні CYP 2C19. Повідомлялося, що при супутньому застосуванні з омепразолом рівні атазанавіру та нелфінавіру у сироватці крові знижувалися, тому їх одночасне застосування не рекомендується. Зважаючи на подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу, не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром. Супутнє застосування езомепразолу з нелфінавіром протипоказане.

Езомепразол інгібує CYP2C19 – головний фермент, який метаболізує езомепразол. Тому при застосуванні езомепразолу у комбінації з препаратами, які метаболізуються CYP2C19 (такими як діазепам, циталоопрам, імipрамін, кломіпрамін, фенітоїн), концентрація цих препаратів у плазмі крові може бути підвищена, тому може бути необхідним зменшення їх дози. Це слід враховувати, особливо при призначенні езомепразолу за схемою “у разі потреби”. Одночасне застосування 30 мг езомепразолу призводить до зниження кліренсу CYP2C19 субстрату діазепаму на 45 %. Одночасне застосування 40 мг езомепразолу призводить до збільшення рівня фенітоїну у плазмі крові на 13 % у хворих на епілепсію. Рекомендується контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі крові при призначенні або відміні терапії езомепразолом. У ході клінічних досліджень застосування 40 мг езомепразолу пацієнтам, які приймали варфарин, показало, що час коагуляції був у межах норми. Постмаркетинговий досвід перорального застосування езомепразолу свідчить про кілька поодиноких випадків клінічно значущого підвищення міжнародного нормалізованого відношення (INR) у період одночасного застосування езомепразолу та варфарину. Рекомендується проводити моніторинг INR на початку та по закінченні одночасного лікування езомепразолом та варфарином або іншими похідними кумарину.

Омепразол, як і езомепразол, діє як інгібітор CYP 2C19. Застосування омепразолу у дозі 40 мг здоровими добровольцями під час дослідження призводило до збільшення  $C_{max}$  та площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) для цилостазолу відповідно на 18 та 26 %, та для одного з його активних метаболітів – відповідно на 29 та 69 %.

У здорових добровольців одночасне застосування 40 мг езомепразолу з цизапридом призводило до збільшення площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) на 32 % та збільшення часу напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) на 31 %, але не відбувалося помітного збільшення пікового рівня цизаприду у плазмі крові. Помірно пролонгований QT-інтервал спостерігався після прийому цизаприду окремо, який далі не збільшувався при застосуванні цизаприду у комбінації з езомепразолом.

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялося про підвищення рівня сироватки такролімусу. Повідомлялося про підвищення рівня метотрексату у крові у деяких пацієнтів при одночасному прийомі з інгібіторами протонної помпи. За необхідності вводити метотрексат у високих дозах слід розглянути питання про тимчасову відміну езомепразолу.

Відмічалось, що омепразол взаємодіє з деякими антиретровірусними засобами. Клінічна значущість та механізм такої взаємодії не завжди відомі. Підвищення шлункового рН протягом застосування омепразолу може змінювати всмоктування антиретровірусних препаратів. Інші механізми взаємодії, можливо, пов'язані із ферментом CYP 2C19. У разі застосування деяких антиретровірусних засобів, таких як атазанавір та нелфінавір, відмічали знижені рівні останніх у сироватці крові при одночасному застосуванні з омепразолом. Через це супутнє застосування омепразолу та таких препаратів, як атазанавір та нелфінавір, не рекомендується. Повідомлялося про підвищення рівнів у сироватці інших антиретровірусних засобів, таких як саквінавір. Існують також інші антиретровірусні препарати, рівні яких у сироватці крові при одночасному застосуванні з омепразолом лишалися незміненими. Через схожі фармакодинамічні ефекти та фармакокінетичні властивості омепразолу та езомепразолу одночасне застосування езомепразолу та антиретровірусних препаратів, таких як атазанавір та нелфінавір, не рекомендоване.

Застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) разом з атазанавіром 300 мг та ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спричиняло суттєве послаблення дії атазанавіру (приблизно 75 % зменшення AUC,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало вплив омепразолу на ефективність атазанавіру. Інгібітори протонної помпи, включаючи езомепразол, не слід застосовувати разом з атазанавіром.

Езомепразол не продемонстрував клінічно суттєвого впливу на фармакокінетику амоксициліну або хінідину. При одночасному короткотривалому застосуванні езомепразолу та напроксену або рофекоксибу клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій не відзначалося.

*Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу.*

Езомепразол метаболізується CYP2C19 і CYP3A4. Одночасне застосування езомепразолу та інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг 2 рази на день) призводило до збільшення експозиції езомепразолу вдвічі. Одночасне застосування езомепразолу та комбінованого інгібітору CYP2C19 і CYP3A4, такого як вориконазол, може спричинити збільшення експозиції езомепразолу більш ніж у 2 рази.

Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол призводив до підвищення AUC<sub>t</sub> омепразолу на 280 %.

Корекцію дози езомепразолу слід розглянути для пацієнтів з тяжким печінковим порушенням та уразі призначення довготривалого лікування.

Результати досліджень у здорових добровольців продемонстрували наявність фармакокінетичної /фармакодинамічної взаємодії між клопідогрелом (навантажувальна доза 300 мг/добова підтримуюча доза 75 мг) та езомепразолом (40 мг на добу перорально), що призводила до зменшення експозиції активного метаболіту клопідогрелу у середньому на 40 % та зменшення максимального пригнічення (АДФ-індукованого) агрегації тромбоцитів в середньому на 14 %.

Проте залишається незрозумілим, чи може ця взаємодія мати клінічне значення. Виходячи з результатів одного проспективного рандомізованого (але незавершеного) дослідження (за участі понад 3760 осіб; порівнювалося лікування плацебо та омепразолом 20 мг пацієнтів, що лікувалися клопідогрелом та ацетилсаліциловою кислотою) та нерандомізованих post-hoc аналізів даних великих проспективних рандомізованих досліджень клінічних виходів (у понад 4700 пацієнтів), відсутні будь-які свідчення про підвищення ризику патологічних серцево-судинних виходів на фоні одночасного застосування клопідогрелу та ІПП, у тому числі езомепразолу.

Ряд обсерваційних досліджень продемонстрували суперечливі результати щодо того, чи підвищується ризик серцево-судинних тромбоемболічних явищ, якщо пацієнт отримує клопідогрел разом із ІПП.

У ході дослідження за участі здорових добровольців, у якому вивчали застосування клопідогрелу разом із комбінацією 20 мг езомепразолу та 81 мг ацетилсаліцилової кислоти порівняно з клопідогрелом у монорежимі, відзначали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелу майже на 40 %. Проте максимальна інгібуюча активність (АТФ-індукованої) щодо агрегації тромбоцитів у цих осіб була однаковою у групах, де приймали клопідогрел окремо та клопідогрел + комбінація (езомепразол + ацетилсаліцилова кислота), що, ймовірно, пояснюється одночасним введенням низької дози ацетилсаліцилової кислоти.]

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

Фармакологічні властивості.

#### Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, який зменшує секрецію кислоти у шлунку через специфічний цільовий механізм дії. Він є специфічним інгібітором кислотних насосів у парієтальних клітинах. R-ізомер і -ізомер омепразолу мають схожу фармакодинамічну активність.

#### Місце і механізм дії

Езомепразол є слабкою основою, і у надзвичайно кислому середовищі, в якому знаходяться секреторні каналці парієтальних клітин, відбувається збільшення його концентрації та перетворення в активну форму, яка гальмує активність ферменту H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТРази – кислотного насоса, а також гальмує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.

#### Дія на секрецію шлункової кислоти

Після перорального застосування езомепразолу у дозі 20 мг і 40 мг ефект проявлявся в межах однієї години. Після повторного застосування езомепразолу у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 5 днів середній максимальний викид кислоти після стимуляції пентагастрином знижувався на 90 % при його визначенні через 6-7 годин після введення на 5-й день.

У пацієнтів із симптоматичним шлунково-стравохідним рефлюксом через 5 днів перорального введення езомепразолу у дозі 20 мг і 40 мг величина рН у шлунку залишалася на рівні вище 4 протягом середнього періоду відповідно 13 годин і 17 годин. При введенні езомепразолу у дозі 20 мг відносна кількість пацієнтів, у яких величина рН у шлунку залишалася на рівні вище 4 протягом мінімум 8, 12 і 16 годин, відповідно становила 76 %, 54 % і 24 %. Відповідна відносна кількість пацієнтів при введенні езомепразолу у дозі 40 мг становила 97 %, 92 % і 56 %.

При використанні AUC як параметра, що характеризує концентрацію у плазмі, був продемонстрований зв'язок між гальмуванням секреції кислоти та системною дією.

#### Терапевтичні ефекти гальмування секреції кислоти

При застосуванні езомепразолу у дозі 40 мг виліковування рефлекс-езофагіту відбувалося приблизно у 78 % пацієнтів через 4 тижні та у 93 % пацієнтів через 8 тижнів.

Тижневе лікування езомепразолом у дозі 20 мг двічі на добу та відповідними антибіотиками успішно знижувало *Helicobacter pylori* приблизно у 90 % пацієнтів.

При неускладнених виразках дванадцятипалої кишки після тижневого лікування для знищення цієї бактерії немає потреби проводити подальшу монотерапію антисекреторними препаратами для ефективного загоєння виразки і зникнення симптомів.

У ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участі пацієнтів з ендоскопічно підтвердженою виразкою шлунка, яка кровоточила і мала Ia, Ib, Pa або Pb ступінь за шкалою Фореста (9 %, 43 %, 38 % і 10 % відповідно), була проведена рандомізація з розподілом у групи для застосування езомепразолу як розчину для вливання (n=375) та для застосування плацебо (n=389).

Після ендоскопічно підтвердженого гемостазу пацієнтам внутрішньовенно вливали езомепразол у дозі 80 мг протягом 30 хвилин, після чого проводили безперервне вливання езомепразолу зі швидкістю 8 мг на годину або плацебо протягом 72 годин. Після початкового 72-годинного періоду всі пацієнти в рамках відкритого лікування приймали езомепразол у дозі 40 мг протягом 27 днів для пригнічення секреції кислоти. Повторна кровотеча в межах 3 днів з'являлась у 5,9 % пацієнтів із групи застосування езомепразолу і у 10,3 % пацієнтів із групи застосування плацебо. Через 30 днів після лікування повторна кровотеча з'являлась у 7,7 % і у 13,6 % пацієнтів відповідно із групи застосування езомепразолу і плацебо.

#### Інші ефекти, пов'язані з гальмуванням секреції кислоти

Під час лікування антисекреторними препаратами відбувається збільшення концентрації гастрину у сироватці крові у відповідь на зниження секреції кислоти.

У деяких пацієнтів під час тривалого лікування езомепразолом спостерігалось збільшення кількості ентохромафіноподібних клітин, яке може бути пов'язано з підвищенням рівня гастрину у сироватці крові.

Під час тривалого лікування антисекреторними препаратами відбувалося деяке збільшення частоти появи гландулярних кіст у шлунку. Ці зміни є фізіологічним наслідком значного гальмування секреції кислоти, такі кісти є доброякісними і оборотними.

Зниження кислотності у шлунку будь-яким способом, включаючи застосування інгібіторів протонної помпи, призводить до збільшення кількості бактерій, які зазвичай знаходяться у шлунково-кишковому тракті. Лікування інгібіторами протонної помпи може призводити до деякого збільшення ризику розвитку шлунково-кишкових інфекцій, наприклад інфекцій, спричинених *Salmonella* і *Campylobacter*.

Два дослідження із застосуванням ранітидину як активного препарату для порівняння показали, що езомепразол є більш ефективним засобом при лікуванні виразки шлунка у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Під час досліджень із застосуванням плацебо як препарату для порівняння езомепразол призводив до кращого попередження розвитку виразки шлунка і дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні засоби (пацієнти віком >60 років та/або пацієнти з виразкою в анамнезі), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

### Фармакокінетика

#### Абсорбція і розподіл

Езомепразол є нестійким до дії кислоти, тому для перорального введення застосовуються гранули в ентросолубільній оболонці. В умовах *in vivo* ступінь перетворення на R-ізомер є незначним. Езомепразол швидко всмоктується, а максимальна концентрація у плазмі досягається приблизно через 1-2 години після введення. Абсолютна біодоступність становить 64 % після одноразового введення дози 40 мг і збільшується до 89 % після багаторазового введення 1 раз на добу. Для езомепразолу у дозі 20 мг відповідні величини становлять 50 % і 68 %. У здорових добровольців об'єм розподілу при рівноважному стані у плазмі становить приблизно 0,22 л/кг маси тіла. З білками плазми зв'язується 97 % від введеної дози езомепразолу.

Наявність їжі у шлунку призводить як до затримки, так і до зменшення абсорбції езомепразолу, хоча це не спричинює значної зміни впливу езомепразолу на кислотність у шлунку.

#### Метаболізм і екскреція

Езомепразол повністю перетворюється за участі ферментативної системи цитохрому P450 (CYP). Метаболізм езомепразолу переважно залежить від поліморфного ізоферменту CYP2C19, який відповідає за утворення гідроксильних і десметилових метаболітів езомепразолу. Деяка частина метаболічних перетворень залежить від іншого специфічного ізоферменту CYP3A4, відповідального за утворення езомепразолсульфону – основного метаболіту у плазмі крові.

Наведені нижче параметри відображують переважно фармакокінетику у пацієнтів з високою активністю ферменту CYP2C19, тобто у пацієнтів, в організмі яких здійснюється інтенсивний метаболічний розпад. Після одноразового введення загальний плазматичний кліренс становить приблизно 17 л/годину, а після багаторазового введення – приблизно 9 л/годину. Після багаторазового введення період напіввиведення із плазми становить приблизно 1,3 години. Фармакокінетику езомепразолу вивчали при дозах до 40 мг двічі на добу. Після багаторазового введення езомепразолу AUC збільшується. Ступінь такого збільшення залежить від дози, і після багаторазового введення спостерігається більше ніж прямо пропорційна залежність AUC від дози. Така залежність від часу і дози обумовлюється зменшенням метаболізму «першого шляху», а системний кліренс може бути спричинений гальмуванням активності ферменту CYP2C19 езомепразолом та його сульфоновим метаболітом. У період між введеннями з частотою 1 раз на добу езомепразол повністю виводиться із плазми без ознак його накопичення.

Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію кислоти у шлунку. Майже 80 % від пероральної дози езомепразолу виводиться у вигляді метаболітів разом із сечею, а залишок виводиться з калом. Із сечею виводиться менше 1 % препарату у незміненому вигляді.

#### Особливі групи пацієнтів

Приблизно у 2,9 □ 1,5 % пацієнтів відмічається знижена активність ферменту CYP2C19, і вважають, що в їх організмі відбувається поганий метаболічний розпад. У цих пацієнтів метаболізм езомепразолу переважно каталізується ферментом CYP3A4. У пацієнтів з поганим метаболічним розпадом після багаторазового введення езомепразолу у дозі 40 мг 1 раз на добу середня AUC приблизно на 100 % перевищувала таку величину у пацієнтів з високою активністю ферменту CYP2C19 (з інтенсивним метаболічним розпадом). Середня  $C_{max}$  у плазмі збільшувалася приблизно на 60 %. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.



У людей літнього віку (71-80 років) не відбувається значної зміни метаболічного розпаду езомепразолу. Після одноразового введення езомепразолу у дозі 40 мг середня AUC у жінок приблизно на 30 % перевищує відповідний показник у чоловіків. Після багаторазового введення препарату 1 раз на добу така різниця не спостерігалася. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.

#### Порушення функції органів

У пацієнтів зі слабо або помірно вираженою дисфункцією печінки може знижуватися метаболічний розпад езомепразолу. У пацієнтів із сильним порушенням функції печінки зменшується швидкість метаболічного розпаду, що призводить до збільшення вдвічі AUC езомепразолу. Тому для пацієнтів із сильною дисфункцією печінки максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг.

При введенні препарату з частотою 1 раз на добу не відбувається накопичення езомепразолу або його основних метаболітів в організмі.

Для пацієнтів зі зниженою функцією нирок не проводили спеціальних досліджень. Оскільки нирками виводяться метаболіти езомепразолу, а не сам езомепразол, то у пацієнтів з порушеною функцією нирок не повинен замінюватися метаболічний розпад езомепразолу.

#### Застосування у педіатрії

##### Діти віком 12-18 років.

Після багаторазового введення езомепразолу у дозі 20 мг і 40 мг загальна системна дія (AUC) і час до досягнення максимальної концентрації у плазмі ( $t_{max}$ ) у дітей віком 12-18 років не відрізнялися від відповідних величин у дорослих при обох дозах езомепразолу.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

тверда кишковорозчинна капсула

##### 20 мг:

основа і ковпачок капсули світло-рожевого кольору; вміст капсули – це білі або майже білі гранули;

##### 40 мг:

основа і ковпачок капсули рожевого кольору; вміст капсули – це білі або майже білі гранули.

***Термін придатності.*** 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30°C в оригінальній упаковці для захисту від вологи

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 7 кишковорозчинних капсул у блістері; по 1, 2 або 4 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** КРКА, д.д., Ново место.

**Місцезнаходження.** Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.