

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ЕЗОМЕАЛОКС (ESOMEALOX)

### **Склад:**

**діюча речовина:** 1 капсула містить езомепразолу 20 мг або 40 мг (у формі езомепразолу магнію дигідрату)  
**допоміжні речовини:** сахароза, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, диметикону емульсія 35 % (що містить диметикон, пропілпарабен (E 216), метилпарабен (E 218), кислоту сорбінову, натрію бензоат (E 211)), полісорбат 80, маніт (E 421), діацетильовані моногліцериди, тальк, метакрилатного сополімеру дисперсія 30 %, триетилцитрат, стеарилполіоксилгліцериди, заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171), желатин, чорнило чорне (що містить шелак, аміаку розчин, пропіленгліколь, калію гідроксид, оксид заліза чорний (E 172)).

**Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи.  
Код АТС А02В С05.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба:

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів з метою запобігання рецидиву;
- симптоматичне лікування гастроєзофагеальної 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 внутрішньовенного лікування.

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона.

#### **Протипоказання.**

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

Езомепразол не слід застосовувати разом з атазанавіром, нелфінавіром.

Дитячий вік до 12 років

**Спосіб застосування та дози.** Капсули слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Капсули не потрібно жувати або розламувати.

Пацієнтам, які мають труднощі з ковтанням, можна рекомендувати розчинити капсулу у 100 мл негазованої води. Не можна використовувати ніякі інші рідини, оскільки вони можуть пошкодити кишковорозчинну оболонку. Воду у склянці слід збовтати, щоб капсула розчинилася. Випити рідину з мікрогранулами одразу або протягом 30 хвилин. Потім слід набрати ще півсклянки води, ополоснути стінки водою та випити.

Гранули не слід розжовувати або подрібнювати.

Пацієнтам, які мають труднощі з ковтанням, можна також ввести капсулу 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 капсулу 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 капсули через зонд.
2. Струшувати шприц протягом 2 хвилин, щоб капсула 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 та діти віком від 12 років

##### Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів. Додаткове 4-тижневе лікування рекомендується 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 не вдається усунути симптоми 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 по 20 мг 1 раз на добу. Пацієнтам, які застосовували НПЗЗ та у яких існує ризик розвитку виразок шлунка або дванадцятипалої кишки, використання 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 езомепразолу 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 езомепразолу 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 – 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.

##### Продовження лікування після внутрішньовенної терапії для профілактики повторної кровотечі з пептичної виразки

По 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

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 захворювання може бути контрольованим при прийомі від 80 до 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 **дослідження** застосування Езومهалоксу для лікування пацієнтів 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 серйозними порушеннями функції печінки максимальна доза Езومهалоксу **немає** перевищувати 20 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Пацієнти літнього віку*

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

#### *Діти віком до 12 років*

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

**Побічні реакції.** Наявна інформація про наведені нижче побічні ефекти. Не було виявлено дозозалежних ефектів. Небажані явища класифікувались залежно від частоти виникнення: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1 000, <1/100); рідко (>1/10 000, <1/1 000) та дуже рідко (<1/10 000).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Рідко	Лейкопенія, тромбоцитопенія
	Дуже рідко	Агранулоцитоз, панцитопенія
Розлади з боку імунної системи	Рідко	Реакції гіперчутливості, наприклад підвищення температури тіла, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок
Метаболічні та аліментарні розлади	Нечасто	Периферичний набряк
	Рідко	Гіпонатріємія
	Дуже рідко	Гіпомагніємія; важка гіпомагніємія, що може призвести до гіпокальціємії
Розлади психіки	Нечасто	Безсоння
	Рідко	Збудження, сплутаність свідомості, депресія
	Дуже рідко	Агресія, галюцинації
Розлади з боку нервової системи	Часто	Головний біль
	Нечасто	Слабкість, парестезія, сонливість
	Рідко	Порушення смаку
Розлади з боку органів зору	Рідко	Нечіткість зору
Розлади з боку органів слуху та рівноваги	Нечасто	Запаморочення
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Рідко	Бронхоспазм
Розлади з боку шлунково-кишкової системи	Часто	Біль у животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання
	Нечасто	Сухість у роті
	Рідко	Стоматит, шлунково-кишковий кандидоз
	Дуже рідко	Мікроскопічний коліт
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто	Підвищений рівень печінкових ферментів
	Рідко	Гепатит з жовтяницею або без неї
	Дуже рідко	Печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з раніше існуючим захворюванням печінки
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Дерматит, свербіж, висипання, кропив'янка
	Рідко	Алопеція, фоточутливість
	Дуже рідко	Мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Рідко	Артралгія, міалгія
	Дуже рідко	М'язова слабкість
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Дуже рідко	Інтерстиціальний нефрит

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже рідко	Гінекомастія
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Рідко	Слабкість, підвищена пітливість

**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. Специфічний антидот невідомий.

Езомепразол значною мірою зв'язується з протеїнами плазми крові і тому не діалізується. Лікування – симптоматичне.

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

Клінічні дані щодо застосування Езо mealоксу для лікування вагітних обмежені. Досліди на тваринах не показали прямого або опосередкованого негативного впливу на розвиток ембріона/плода. Слід з обережністю призначати препарат вагітним жінкам.

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко. Не було проведено досліджень щодо застосування езомепразолу жінкам, які годують груддю, тому Езо mealокс не слід застосовувати у період годування груддю.

#### **Діти.**

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

#### **Особливості застосування.**

У разі наявності тривожних симптомів (таких як, виражене зменшення маси тіла, рецидивне блювання, дисфагія, гематемезис або мелена) та, коли виразка шлунка підозрюється або наявна, необхідно виключити злоякісність, оскільки застосування Езо mealоксу 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 постійним наглядом.

Пацієнтам, які застосовують препарат «у разі потреби», слід повідомити лікаря у разі зміни 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 CYP3A4, і необхідно враховувати його протипоказання та взаємодію (якщо застосовується потрійна терапія пацієнтам, які приймають одночасно з езомепразолом інші лікарські засоби, які метаболізуються CYP3A4, такі, наприклад, як цизаприд).

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

Цей препарат містить парагідроксibenзоати, що можуть викликати алергічну реакцію (можливо, сповільненого типу).

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 з 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 у середньому на 14 %. Відповідно до цього, застосування окремо езомепразолу та клопідогрелу слід уникати.

*Вплив на результати лабораторних аналізів*

Підвищений рівень хромограніну А (CgA) може впливати на результати аналізів на нейроендокринні пухлини. Щоб уникнути такого впливу, лікування езомепразолом слід тимчасово припинити принаймні за п'ять днів до визначення CgA.

Езомепразол, як і усі кислотоблокуючі препарати, може зменшувати всмоктування вітаміну В12 (ціанокобаламіну) через гіпо- та ахлоргідрію. Це слід враховувати при лікуванні пацієнтів із зниженими запасами вітаміну В12 в організмі чи з факторами ризику порушення його всмоктування на фоні тривалого лікування.

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

Лікування препаратом Езомаєлокс не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати 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 речовин, якщо їх абсорбція залежить від кислотності шлункового соку. Як і для 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 значущість та механізми таких взаємодій невідомі. Підвищений показник 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, 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, циталопрам, іміпрамін, 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 “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. Існують дані, що при застосуванні 40 мг езомепразолу пацієнтам, які приймали варфарин, час коагуляції був у межах норми.

Постмаркетинговий досвід перорального застосування езомепразолу свідчить про кілька випадків клінічно значущого підвищення міжнародного нормалізованого відношення (INR) у період одночасного застосування езомепразолу та варфарину. Рекомендується проводити моніторинг INR на початку та після закінчення 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 призводило до збільшення  $C_{max}$  та площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) для цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а для одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.

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 незмінними. 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 %.

Існують дані, що підтверджують наявність фармакокінетичної/фармакодинамічної взаємодії 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 максимального пригнічення (АДФ-індукованого) агрегації тромбоцитів в середньому на 14 %.

Проте залишається незрозумілим, до якої міри ця взаємодія може мати клінічне значення. Відсутні будь-які свідчення про підвищення ризику патологічних серцево-судинних виходів на фоні одночасного застосування клопідогрелу та ІПП, у тому числі езомепразолу.

Існують суперечливі результати щодо того, чи підвищується ризик СС тромбоемболічних явищ, якщо пацієнт отримує клопідогрел разом із ІПП.

За наявними даними, при застосуванні клопідогрелу разом із комбінацією 20 мг езомепразолу та 81 мг ацетилсаліцилової кислоти у порівнянні з клопідогрелем як монотерапії, відзначалося зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелу майже на 40 %. Проте максимальна інгібуюча активність (АДФ-індукованої) щодо агрегації тромбоцитів була однаковою у групах, де приймали клопідогрел окремо та клопідогрел + комбінація (езомепразол + ацетилсаліцилова кислота), що, напевне, пояснюється одночасним введенням низької дози ацетилсаліцилової кислоти.

Препарати з відомою здатністю до індукції CYP2C19 або CYP3A4 чи обох цих ферментів (наприклад рифампіцин та звіробій) можуть зумовлювати зниження концентрації езомепразолу в сироватці крові за рахунок посилення метаболізму езомепразолу.

Корекція дози езомепразолу може знадобитися пацієнтам з тяжким печінковим порушенням та у разі призначення довготривалого лікування.

## **Фармакологічні властивості.**

### Фармакодинаміка

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

Езомепразол є слабкою основою, він концентрується та переходить у активну форму у висококислотному середовищі секреторних каналців парієтальної клітини, де він інгібує фермент  $H^+$ -АТФази – кислотного насоса, а також пригнічує базальну та стимульовану секрецію кислоти.

*Вплив на секрецію шлункового соку*

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 по 20 мг і 40 мг перорально рівень рН шлунка був більше 4 протягом у середньому 13 і 17 годин відповідно та протягом більше як 24 годин – у пацієнтів із симптоматичним рефлюкс-езофагітом. Частина пацієнтів, у яких рівень рН шлунка був більше 4 протягом 8, 12 і 16 годин відповідно, після прийому 20 мг езомепразолу становила відповідно 76 %, 54 % та 24 %. Відповідні пропорції для езомепразолу 40 мг становили 97 %, 92 % та 56 %.

При використанні АUC як непрямого показника плазмової концентрації була показана залежність пригнічення секреції кислоти від експозиції препарату.

*Терапевтичні ефекти пригнічення секреції кислоти*

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 проведенні подальшої монотерапії антисекреторними препаратами для успішного загоєння виразки та усунення симптомів неускладненої виразки дванадцятипалої кишки.

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

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 НПЗЗ (нестероїдними протизапальними засобами), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Езомепразол був ефективним при профілактиці виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які лікувалися НПЗЗ (у пацієнтів віком понад 60 років та/або з виразкою в анамнезі), у тому числі ЦОГ-2 селективні НПЗЗ.

*Фармакокінетика*

Езомепразол є кислотолабільним і застосовується перорально у формі гранул у кишковорозчинній оболонці. Конверсія в R-ізомер *in vivo* є незначною. Абсорбція езомепразолу відбувається швидко, пікові концентрації у плазмі крові досягаються 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. Доза 20 мг езомепразолу відповідає значенням 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 ефект езомепразолу на кислотність у порожнині шлунка.

#### 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. Інша частина залежить від другої специфічної ізоформи, CYP3A4, яка відповідає за виникнення езомепразолсульфону – головного метаболіту у плазмі крові.

Параметри, наведені нижче, головним чином відображають фармакокінетику в осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (екстенсивних 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 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 дозами без тенденції до кумуляції при прийомі 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, інші – з фекаліями. Менше 1 % вихідної лікарської речовини виявляється у сечі.

#### *Особливі групи пацієнтів*

Приблизно 2,9±1,5 % пацієнтів мають недостатність ферменту CYP2C19 (їх називають слабкими 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 слабких метаболізаторів приблизно на 100 % вища, ніж в осіб з нормальним функціонуванням ферменту CYP2C19 (екстенсивних 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 (від 71 до 80 років).

Після разової дози езомепразолу 40 мг середнє значення площі, обмеженої кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу, у жінок на 30 % вище 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 під час 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, зміни метаболізму у хворих з порушенням функції нирок не очікуються.

#### 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 був таким же, як і у дорослих.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

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



- капсули кишковорозчинні тверді по20 мг: капсули з непрозорою жовтою кришкою і непрозорою білою основою, написом «20 mg» чорного кольору, що містять сферичні мікрогранули від майже білого до сірого кольору;
- капсули кишковорозчинні тверді по40 мг: капсули з непрозорою жовтою кришкою і основою, написом «40 mg» чорного кольору, що містять сферичні мікрогранули від майже білого до сірого кольору.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище +25° С.

**Упаковка.**

№ 14, № 28 (14x2): по 14 капсул у блістері, по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Етіфарм / Ethypharm.

**Місцезнаходження.**

Промислова зона Сент Арну, 28 170 Шатонеф ан Тімере, Франція / Zone industrielle de Saint Arnoult,  
28 170 Chateauneuf -en-Thumerais , France .

**Виробник.** С.С. «Зентіва С.А.» /S.C. Zentiva S.A.

**Місцезнаходження.**

Б-р. Теодор Паллади, 50, район 3, Бухарест, індекс 032266, Румунія / 50 Theodor Pallady Blvd., D  
istrict 3, Bucharest, code 032266, Romania .