

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕЗОЛОНГ®
(EZOLONG®)

Склад:

діюча речовина: езомепразол;

1 флакон містить езомепразолу натрію 42,60 мг, що еквівалентно езомепразолу 40 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат (Трилон Б), натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій.

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

Фармакотерапевтична група.

Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Езомепразол. Код АТХ A02B C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, що пригнічує секрецію кислоти шлункового соку завдяки специфічному направленому механізму дії. Він є специфічним інгібітором кислотної помпи парієтальних клітин. І R-, і S-ізмери омепразолу мають подібну фармакологічну активність.

Механізм дії. Езомепразол являє собою слабку основу. Після надходження до організму езомепразол концентрується та перетворюється на активну форму у сильно кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин. Саме там існує потреба у пригніченні ферменту H^+K^+-ATP -ази – «протонної помпи». Це призводить до пригнічення як базальної, так і стимульованої секреції кислоти у шлунку.

Вплив на секрецію шлункового соку. Через 5 днів перорального прийому по 20 мг та 40 мг езомепразолу рівень рН шлунка вище 4 зберігався відповідно у середньому протягом 13 годин та 17 годин протягом 24-годинного інтервалу у пацієнтів зі симптоматичною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Ступінь виразності терапевтичного ефекту не залежить від шляху призначення езомепразолу – перорально або внутрішньовенно.

Після проведення оцінки площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) як опосередкованого параметра концентрації препарату було продемонстровано залежність між пригніченням секреції кислоти та експозицією після перорального застосування езомепразолу.

При внутрішньовенному введенні езомепразолу здоровим добровольцям у дозі 80 мг у вигляді болюсної інфузії тривалістю 30 хвилин із подальшим застосуванням препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 8 мг/годину тривалістю 23,5 години рівень рН шлунка вище 4 та вище 6 зберігався відповідно у середньому протягом 21 години та 11–13 годин протягом 24-годинного інтервалу.

Терапевтичне значення ефекту пригнічення секреції кислоти. При пероральному застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг приблизно у 78 % пацієнтів із рефлюксним езофагітом через 4 тижні та у 93 % через 8 тижнів лікування відзначається одужання.

Згідно з опублікованими результатами рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження пацієнтів із ендоскопічно доведеною пептичною виразкою класу Іа, Іб, Іа чи Іб (9 %, 43 %, 38 % та 10 % відповідно) за Форестом

відзначено зниження частоти повторної кровотечі у перші 72 години майже у 2 рази на тлі застосування езомепразолу внутрішньовенно у порівнянні.

Інші ефекти, пов'язані з пригніченням секреції кислоти. Під час лікування антисекреторними засобами рівень гастрину в сироватці крові зростає. Це є фізіологічною реакцією на зниження секреції кислоти. Рівень хромограніну А (CgA) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку.

У деяких пацієнтів під час довготривалого лікування пероральними формами езомепразолу відзначалось підвищення кількості ентерохромафіноподібних клітин, можливо пов'язане зі збільшенням рівня гастрину. Також має місце деяке зростання частоти утворення у слизовій оболонці шлунка glandулярних кіст. Ці зміни є фізіологічним наслідком вираженого пригнічення секреції шлункового соку, мають доброякісну та оборотну природу.

Зменшення кислотності шлункового соку із будь-яких причин, у тому числі внаслідок застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП), призводить до збільшення у шлунку кількості бактерій, що зазвичай наявні у шлунково-кишковому тракті. Лікування ІПП може дещо збільшувати ризик шлунково-кишкових інфекцій, зумовлених, наприклад, *Salmonella* та *Campylobacter*, та у госпіталізованих пацієнтів, можливо, зумовлених *Clostridium difficile*.

Діти

Результати, отримані у процесі досліджень з участю пацієнтів дитячого віку, показують, що дози езомепразолу 0,5 мг/кг і 1,0 мг/кг у немовлят віком < 1 місяця і 1-11 місяців відповідно знижують середній відсоток часу з рН < 4 у стравоході.

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

Фармакокінетика.

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

Метаболізм. Езомепразол повністю метаболізується системою цитохрому Р450 (СYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфного СYP2C19, що відповідає за утворення гідрокси- та десметилметаболітів езомепразолу. Решта метаболізму забезпечується іншою специфічною ізоформою, СYP3A4, що відповідає за утворення езомепразолу сульфону, основного метаболіту у плазмі крові.

Нижченаведені параметри відображають переважно фармакокінетику в осіб із функціональним ферментом СYP2C19, тобто у яких метаболізм езомепразолу відбувається швидше.

Загальний плазмовий кліренс становить приблизно 17 л/годину після прийому одноразової дози та приблизно 9 л/годину після повторного застосування лікарського засобу. Період напіввиведення препарату із плазми крові становить приблизно 1,3 години при повторному застосуванні 1 раз на добу. АUC зростає при повторному застосуванні езомепразолу. Це зростання залежить від дози та призводить до утворення нелінійної залежності між дозою та АUC після повторного застосування. Така залежність від часу та дози зумовлена зниженням пресистемного метаболізму та системного кліренсу, спричиненого, вірогідно, пригніченням ферменту СYP2C19 езомепразолом та/або його сульфоновим метаболітом.

Виведення. Езомепразол повністю виводиться з плазми крові між прийомами, і тенденції до його накопичення в організмі при застосуванні 1 раз на добу не спостерігається.

При повторному застосуванні препарату в дозах 40 мг у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій середня максимальна концентрація його у плазмі крові становить приблизно 13,6 мкмоль/л. Середня максимальна плазматична концентрація після відповідних пероральних доз становить приблизно 4,6 мкмоль/л. Менше зростання (приблизно на 30 %) загальної експозиції відзначається при внутрішньовенному застосуванні порівняно з

пероральним прийомом. Відзначено лінійне дозозалежне зростання експозиції при введенні езомепразолу у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 30 хвилин (у дозі 40 мг, 80 мг або 120 мг) із подальшим його введенням у вигляді тривалої інфузії (зі швидкістю 4 мг/год або 8 мг/год) протягом 23,5 годин.

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

Пацієнти особливих груп. Приблизно $2,9 \pm 1,5$ % населення не має функціонального ферменту CYP2C19 і називається повільними метаболізаторами. У цих осіб метаболізм езомепразолу, імовірно, каталізується переважним чином CYP3A4. Після багаторазового перорального прийому езомепразолу в дозі 40 мг 1 раз на добу середня загальна експозиція була приблизно на 100 % вищою у повільних метаболізаторів, ніж в осіб із функціональним ферментом CYP2C19 (швидких метаболізаторів). Середня максимальна концентрація у плазмі крові була підвищена приблизно на 60 %. Подібні відмінності спостерігалися і при внутрішньовенному введенні езомепразолу. Ці дані не вимагають змін у дозуванні езомепразолу.

Метаболізм езомепразолу незначним чином змінюється в осіб літнього віку (71-80 років).

Після одноразового перорального прийому езомепразолу в дозі 40 мг середня загальна експозиція у жінок приблизно на 30 % вища, ніж у чоловіків. Залежної від статі різниці не відзначається при повторному застосуванні препарату 1 раз на добу. Подібні відмінності спостерігалися при внутрішньовенному застосуванні езомепразолу. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу.

Метаболізм езомепразолу в пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може бути порушеним. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки швидкість метаболізму знижується, внаслідок чого загальна експозиція езомепразолу зростає вдвічі. Тому пацієнтам із ГЕРХ та тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг. У разі виразки, що кровоточить, та тяжких порушень функції печінки після введення початкової болюсної дози 80 мг введення препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю максимум 4 мг/годину протягом 71,5 години може бути достатнім. Езомепразол або його основні метаболіти не виявляють тенденції до накопичення при застосуванні 1 раз на добу.

Дослідження за участю пацієнтів зі зниженою функцією нирок не проводилися. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, але не за виведення основної сполуки, у пацієнтів із порушеннями функції нирок змін метаболізму не очікується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

- Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо використати пероральний шлях введення, наприклад:
 - гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу;
 - лікування виразок шлунка, пов'язаних із терапією нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);
 - попередження виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаних із терапією НПЗЗ, у пацієнтів, які входять до групи ризику.
- Профілактика повторної кровотечі у пацієнтів після ендоскопічного лікування гострої кровотечі внаслідок виразки шлунка або дванадцятипалої кишки.

Діти віком від 1 до 18 років:

- Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо використати пероральний шлях введення, наприклад:

ГЕРХ у пацієнтів з ерозивним рефлюксним езофагітом та/або тяжкими симптомами рефлюксу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до езомепразолу, інших заміщених бензimidазолів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Лікарський засіб Езолонг® не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром, атазанавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів

Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від рН. Пригнічення шлункової секреції на тлі терапії езомепразолом та іншими ІПП може призводити до послаблення або посилення всмоктування лікарських засобів, абсорбція яких залежить від рівня рН шлункового соку. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що зменшують кислотність шлункового соку, всмоктування таких препаратів як кетоконазол, ітраконазол та ерлотиніб може послаблюватися, а всмоктування дигоксину – посилюватися у період застосування езомепразолу. При супутньому застосуванні омепразолу (20 мг на добу) та дигоксину у здорових добровольців біодоступність дигоксину зростала на 10 % (до 30 % у двох із десяти учасників). Токсичні ефекти дигоксину відзначалися зрідка. Однак слід дотримуватися обережності при застосуванні високих доз езомепразолу пацієнтам літнього віку. Слід посилити моніторинг концентрації дигоксину у крові пацієнта.

Взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази. Клінічна значущість та механізми цих взаємодій не завжди відомі. Підвищення рівня рН шлункового соку у період терапії омепразолом може змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інші механізми взаємодії можливі через пригнічення CYP2C19. Зниження сироваткового рівня атазанавіру та нелфінавіру відзначалося при одночасному застосуванні омепразолу, тому одночасно застосовувати ці препарати не рекомендується. Супутнє застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців спричиняло значне зниження експозиції атазанавіру (зниження AUC, максимальної концентрації (C_{max}) та мінімальної концентрації (C_{min}) приблизно на 75 %). Підвищення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало вплив омепразолу на експозицію атазанавіру. Супутнє застосування омепразолу (20 мг на добу) з атазанавіром 400 мг/ритонавіром 100 мг у здорових добровольців знижувало експозицію атазанавіру приблизно на 30 % порівняно з експозицією, відзначеною при застосуванні атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг 1 раз на добу без застосування омепразолу в дозі 20 мг на добу. Супутнє застосування омепразолу (40 мг на добу) зменшувало середні значення AUC, C_{max} та C_{min} нелфінавіру на 36–39 %, а середні значення AUC, C_{max} та C_{min} фармакологічно активного метаболіту M8 – на 75–92 %.

Підвищення концентрації саквінавіру (що застосовувався одночасно з ритонавіром) у сироватці крові (80–100 %) спостерігалось при супутньому застосуванні омепразолу (в дозі 40 мг на добу). Омепразол у дозі 20 мг на добу не впливав на експозицію дарунавіру (що застосовували одночасно з ритонавіром) та ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром). Езомепразол у дозі 20 мг на добу не впливав на експозицію ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром або окремо). Застосування омепразолу в дозі 40 мг на добу не змінювало експозицію лопінавіру (у поєднанні з ритонавіром). Через подібність фармакодинамічних ефектів та фармакокінетичних властивостей омепразолу та езомепразолу одночасно застосовувати езомепразол та атазанавір не рекомендується, а супутнє застосування езомепразолу та нелфінавіру протипоказане.

Лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19

Езомепразол пригнічує CYP2C19 – основний фермент, що метаболізує езомепразол. Тому при поєднанні езомепразолу з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн, концентрація цих препаратів у плазмі крові може зростати і може бути потрібним зменшення їх доз. Супутній пероральний прийом 30 мг езомепразолу призводив до зниження кліренсу субстрату CYP2C19 діазепаму на 45 %. При супутньому пероральному застосуванні 40 мг езомепразолу та фенітоїну мінімальна концентрація фенітоїну у плазмі крові хворих на епілепсію зростала на 13 %. Рекомендується контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі крові на початку терапії езомепразолом та при її припиненні.

Застосування омепразолу (40 мг 1 раз на добу) спричиняло зростання $C_{\max}$ та AUC_{τ} вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

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

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялося про підвищення рівня такролімусу в сироватці крові.

Необхідно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну) і, за необхідності, коригувати дозу такролімусу.

Омепразол, як і езомепразол, є інгібітором CYP2C19. У здорових добровольців у процесі перехресного дослідження застосування омепразолу в дозі 40 мг призводило до зростання $C_{\max}$ та AUC цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а одного із його активних метаболітів – на 29 % та 69 %.

Супутній пероральний прийом 40 мг езомепразолу та цизаприду у здорових добровольців призводив до збільшення AUC на 32 %, а періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) – на 31 %, але значного підвищення $C_{\max}$ цизаприду у плазмі крові зафіксовано не було. Невелике подовження інтервалу QTc, що відзначалося при застосуванні цизаприду окремо, не збільшувалося при застосуванні цизаприду у комбінації з езомепразолом.

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

Дослідження з оцінкою одночасного застосування езомепразолу та напроксену чи рофекоксибу не виявили будь-яких клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій під час короткострокових досліджень.

Дослідження взаємодії *in vivo* зі застосуванням форми препарату для внутрішньовенного введення у великих дозах (80 мг + 8 мг/годину) не проводили. Вплив езомепразолу на лікарські засоби, що метаболізуються CYP2C19, на тлі такого режиму лікування може бути більш вираженим, і за пацієнтами протягом триденного періоду внутрішньовенного введення препарату слід пильно стежити щодо розвитку побічних реакцій.

Результати досліджень за участю здорових добровольців показали фармакокінетичну (ФК)/фармакодинамічну (ФД) взаємодію між клопідогрелем (300 мг навантажувальної дози/75 мг на добу підтримуючої дози) та езомепразолу (40 мг на добу), що призводить до зниження впливу активного метаболіту клопідогрелю в середньому на 40 %, що призводить до зниження максимального пригнічення (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів у середньому на 14 %.

Коли клопідогрель застосовували разом із комбінацією фіксованих доз езомепразолу 20 мг + АСК 81 мг порівняно з монотерапією клопідогрелю в дослідженні за участю здорових добровольців, спостерігалось зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на 40 %. Проте максимальний рівень пригнічення (індукованої АДФ)

агрегації тромбоцитів у цих пацієнтів був однаковим у групах клопідогрелю та клопідогрелю + комбінованих препаратів (езомепразол + АСК).

Як під час обсерваційних, так і в клінічних дослідженнях було отримано суперечливі дані щодо клінічних наслідків взаємодії езомепразолу з боку ФК/ФД щодо серйозних серцево-судинних захворювань.

Невідомий механізм взаємодії з метотрексатом. При застосуванні метотрексату разом з ІПП його рівень підвищувався у деяких пацієнтів. Може бути потрібне тимчасове припинення прийому езомепразолу при застосуванні метотрексату у великих дозах.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу

Езомепразол метаболізується CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє пероральне застосування езомепразолу та інгібітора CYP3A4 кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу) призводило до подвоєння AUC езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітора CYP2C19 та CYP3A4 може призводити до зростання експозиції езомепразолу більше ніж удвічі. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол збільшував AUC езомепразолу на 280 %. Корекція дози езомепразолу не завжди потрібна в таких ситуаціях. Однак вона може бути необхідною для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки та у випадках, коли показане довготривале лікування.

Препарати, здатні стимулювати CYP2C19 чи CYP3A4 або обидва ці ферменти (рифампіцин та звіробій), можуть знижувати концентрацію езомепразолу в сироватці крові шляхом посилення його метаболізму.

Особливості застосування.

У разі будь-яких тривожних симптомів (наприклад, значне непередбачуване зниження маси тіла, періодичне блювання, дисфагія, гематемезис або мелена) та при підозрі на виразку шлунка чи при її наявності слід виключити злоякісне захворювання, оскільки лікарський засіб Езолонг® може приховувати симптоми та затримувати встановлення діагнозу.

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

Не рекомендується застосовувати езомепразол одночасно з атазанавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо застосування комбінації атазанавіру з ІПП вважається обов'язковим, рекомендується пильно спостерігати за пацієнтом та підвищити дозу атазанавіру до 400 мг у поєднанні зі 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

Езомепразол, як і всі препарати, що блокують секрецію кислоти, може пригнічувати всмоктування вітаміну B₁₂ (ціанокобаламіну) внаслідок гіпо- або ахлоргідрії. Це слід мати на увазі щодо пацієнтів зі зниженим запасом вітаміну в організмі або факторами ризику погіршеного всмоктування вітаміну B₁₂ при довготривалій терапії.

Езомепразол – інгібітор CYP2C19. На початку та наприкінці терапії езомепразолом слід враховувати можливість взаємодії з препаратами, що метаболізуються CYP2C19. Відзначено взаємодію між клопідогрелем та омепразолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значущість цієї взаємодії точно не визначена. Як запобіжний захід не рекомендується одночасно застосовувати езомепразол та клопідогрел.

Випадки тяжкої гіпомагніємії відзначалися у пацієнтів, які приймали ІПП, такі як езомепразол, протягом щонайменше 3 місяців, а у більшості випадків – протягом року. Гіпомагніємія може мати серйозні прояви, такі як втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія, але їх розвиток може бути поступовим та лишатися непоміченим. У більшості пацієнтів із гіпомагніємією стан покращувався після замісної терапії магнієм та припинення застосування ІПП.

Пацієнтам, для яких передбачається тривалий курс лікування або які приймають ІПП із дигоксином чи препаратами, здатними спричиняти гіпомагніємію (наприклад, з

діуретиками), доцільним може бути вимірювання рівня магнію перед початком терапії ППП та періодично протягом лікування.

ППП, особливо при застосуванні у високих дозах та протягом тривалого періоду (> 1 року), можуть дещо підвищувати ризик перелому стегна, зап'ястя та хребта, переважно у пацієнтів літнього віку або з іншими факторами ризику. Результати оглядових досліджень свідчать, що ППП можуть підвищувати загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякою мірою це підвищення може бути зумовлено іншими факторами ризику. Пацієнтів, яким загрожує ризик остеопорозу, слід лікувати відповідно до діючих клінічних інструкцій, також їм слід отримувати належну кількість вітаміну D та кальцію.

Застосування ППП пов'язане з дуже рідкісними випадками підгострого шкірного системного червоного вовчака (ПШСЧВ). Якщо виникають ураження, особливо у ділянках шкіри, що піддавалися сонячному опроміненню, які супроводжуються артралгією, то пацієнт повинен негайно звернутися за медичною допомогою та припинити застосування лікарського засобу Езолонг®. Лікуючий лікар повинен розглянути питання про доцільність застосування препарату Езолонг®, враховуючи попередній досвід лікування ППП, який пов'язаний із розвитком ПШСЧВ.

Внаслідок застосування езомепразолу дуже рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), такі як мультиформна еритема (МЕ), синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS), що можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку.

Пацієнтів слід поінформувати про ознаки та симптоми тяжкої шкірної реакції МЕ/ССД/ТЕН/DRESS і про необхідність негайно звернутися за медичною допомогою до свого лікаря при появі будь-яких ознак або симптомів.

Застосування езомепразолу слід негайно припинити при появі ознак і симптомів тяжких шкірних реакцій та за потреби надати додаткову медичну допомогу/провести ретельний моніторинг. Не слід повторно призначати езомепразол пацієнтам з МЕ/ССД/ТЕН/DRESS.

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН) спостерігався у пацієнтів, які приймали препарати, що містять езомепразол і напроксен, і може виникнути в будь-який момент під час терапії лікарським засобом Езолонг®.

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит може прогресувати до ниркової недостатності. Езолонг® слід припинити у разі підозри на ТІН та негайно розпочати відповідне лікування.

Вплив на результати лабораторних аналізів

Підвищений рівень СgА може заважати діагностиці нейроендокринних пухлин. Щоб цього уникнути, слід тимчасово припинити застосування езомепразолу щонайменше за п'ять днів до вимірювання рівня СgА. Якщо рівень СgА та гастрину не повернувся до контрольного діапазону після початкового вимірювання, вимірювання слід повторити через 14 днів після припинення лікування ППП.

Кожен флакон цього лікарського засобу містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування езомепразолу у період вагітності обмежені. Дещо більша кількість даних епідеміологічних досліджень застосування рацемічної суміші омепразолу в період вагітності свідчить про відсутність ризику вроджених вад розвитку та токсичного впливу лікарського засобу на плід.

У дослідженнях езомепразолу на тваринах не виявили прямого чи опосередкованого шкідливого впливу лікарського засобу на розвиток ембріона/плода.

Дані досліджень рацемічної суміші у тварин не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на вагітність, пологи або післяпологовий розвиток. Призначати лікарський засіб Езолонг® вагітним жінкам слід з обережністю.

Помірна кількість даних про застосування лікарського засобу вагітним (від 300 до 1000 випадків вагітності) вказує на відсутність ризику вроджених вад розвитку або токсичного впливу езомепразолу на стан плода/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.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко. Інформації про вплив езомепразолу на новонароджених/немовлят недостатньо. Тому лікарський засіб Езолонг® не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Результати досліджень рацемічної суміші езомепразолу на тваринах вказують на відсутність впливу езомепразолу на фертильність у разі перорального застосування лікарського засобу.

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

Езомепразол має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Зафіксовано такі побічні реакції, як запаморочення (нечасто) і нечіткість зору (нечасто) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо такі розлади спостерігаються, пацієнтам не слід керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі

Антисекреторна терапія у разі, коли неможливо використати пероральний шлях введення

Пацієнтам, які не можуть приймати лікарський засіб перорально, можна вводити препарат парентерально у дозі 20–40 мг 1 раз на добу. Доза для пацієнтів із рефлюксним езофагітом становить 40 мг 1 раз на добу. Доза для пацієнтів, які одержують симптоматичне лікування рефлюксної хвороби, становить 20 мг 1 раз на добу.

При лікуванні виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗЗ, звичайна доза становить 20 мг 1 раз на добу. Для запобігання виразкам шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовленим терапією НПЗЗ, пацієнтам групи ризику призначати лікарський засіб у дозі 20 мг 1 раз на добу.

Зазвичай лікування за допомогою лікарського засобу для внутрішньовенного введення є короткотривалим, пацієнтів слід переводити на пероральне застосування лікарського засобу якомога швидше.

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

Після терапевтичної ендоскопії гострої кровотечі виразок шлунка або дванадцятипалої кишки вводити 80 мг лікарського засобу у вигляді болюсної інфузії тривалістю 30 хвилин, після чого продовжувати введення препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 8 мг/годину впродовж 3 діб (72 годин).

Після парентерального лікування терапію слід продовжити за допомогою пероральних засобів, що пригнічують кислотну секрецію.

Спосіб застосування

Інструкції з приготування відновленого розчину наведені у даному розділі нижче («Інструкції із застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)»).

Інфузії

Доза 40 мг

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

Доза 20 мг

Половину відновленого розчину вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин. Невикористаний розчин утилізувати.

Доза 80 мг

Відновлений розчин вводити у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин.

Доза 8 мг/год

Відновлений розчин вводити у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії протягом 71,5 години (розрахована швидкість інфузії 8 мг/годину; термін придатності відновленого розчину вказаний у розділі «Термін придатності»).

Ін'єкції

Доза 40 мг

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

Доза 20 мг

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

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

ГЕРХ: пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки не слід перевищувати максимальну дозу 20 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Виразки, що кровоточать: пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна; пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки після введення початкової болюсної дози препарату Езолонг[®] для інфузій 80 мг подальше введення препарату у вигляді тривалої внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 4 мг/годину протягом 71,5 години може бути достатнім (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Діти

Діти віком від 1 до 18 років

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

Пацієнтам, які не можуть приймати препарат перорально, в рамках періоду повного лікування ГЕРХ можна вводити препарат парентерально 1 раз на добу (دوزи вказані у таблиці нижче).

Зазвичай лікування за допомогою препарату для внутрішньовенного введення триває недовго. Пацієнтів слід переводити на пероральний прийом лікарського засобу якомога швидше.

Рекомендовані дози езомепразолу для внутрішньовенного введення

Вікова група	Лікування ерозивного рефлюксного езофагіту	Симптоматичне лікування ГЕРХ
1–11 років	Маса тіла < 20 кг: 10 мг 1 раз на добу Маса тіла ≥ 20 кг: 10 мг або 20 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
12–18 років	40 мг 1 раз на добу	20 мг 1 раз на добу

Спосіб застосування

Інструкції з приготування відновленого розчину наведені у даному розділі нижче («Інструкції зі застосування, використання та утилізації (у відповідних випадках)»).

Ін'єкції

Доза 40 мг

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

Доза 20 мг

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

Доза 10 мг

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

Інфузії

Доза 40 мг

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

Доза 20 мг

Половину відновленого розчину вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин. Невикористаний розчин утилізувати.

Доза 10 мг

Чверть відновленого розчину вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю 10–30 хвилин. Невикористаний розчин утилізувати.

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

Перед застосуванням відновлений розчин слід візуально оглянути на наявність часток та зміни забарвлення. Слід використовувати лише прозорий розчин. Розчин призначений лише для одноразового застосування.

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

Розчин для ін'єкцій по 40 мг

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

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

Розчин для інфузій по 40 мг

Готувати розчин для інфузій, розчиняючи вміст 1 флакона езомепразолу 40 мг у 100 мл 0,9 % хлориду натрію для внутрішньовенного застосування.

Розчин для інфузій по 80 мг

Готувати розчин для інфузій, розчиняючи вміст 2 флаконів езомепразолу по 40 мг у 100 мл 0,9 % хлориду натрію для внутрішньовенного застосування.

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

Діти.

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

Передозування.

Досвід навмисного передозування дотепер дуже обмежений. Симптомами, що виникали внаслідок пероральному прийому дози 280 мг, були прояви з боку шлунково-кишкового тракту та слабкість. Одноразовий пероральний прийом 80 мг езомепразолу та внутрішньовенне введення 308 мг езомепразолу протягом 24 годин наслідків не спричиняли. Специфічний антидот невідомий. Езомепразол значним чином зв'язується з білками плазми крові, тому погано виводиться за допомогою діалізу. Як і у випадку будь-якого передозування, слід надати симптоматичне лікування та вжити загальних підтримуючих заходів.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції на препарат були виявлені або підозрювалися у програмі клінічних досліджень езомепразолу при його пероральному або внутрішньовенному застосуванні, а також під час постмаркетингового спостереження за пероральним застосуванням препарату. Реакції розподілені за категоріями за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо визначити за наявними даними).

Класи систем органів	Побічні реакції
З боку крові та лімфатичної системи	<i>Рідко:</i> лейкопенія, тромбоцитопенія. <i>Дуже рідко:</i> агранулоцитоз, панцитопенія.
З боку імунної системи	<i>Рідко:</i> реакції гіперчутливості, наприклад гарячка, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції/шок.
З боку метаболізму та харчування	<i>Нечасто:</i> периферичний набряк. <i>Рідко:</i> гіпонатріємія. <i>Частота невідома:</i> гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»); тяжка гіпомагніємія може корелювати з гіпокальціємією. Гіпомагніємія також може бути пов'язана з гіпокаліємією.
Психічні розлади	<i>Нечасто:</i> безсоння. <i>Рідко:</i> ажитація, сплутаність свідомості, депресія. <i>Дуже рідко:</i> агресія, галюцинації.
З боку нервової системи	<i>Часто:</i> головний біль. <i>Нечасто:</i> запаморочення, парестезія, сонливість. <i>Рідко:</i> порушення смакових відчуттів.
З боку органів зору	<i>Нечасто:</i> нечіткість зору.
З боку органів слуху та рівноваги	<i>Нечасто:</i> вертиго.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	<i>Рідко:</i> бронхоспазм.

<i>З боку травної системи</i>	<i>Часто:</i> біль у животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання, поліпи фундальної залози (доброякісні). <i>Нечасто:</i> сухість у роті. <i>Рідко:</i> стоматит, шлунково-кишковий кандидоз. <i>Частота невідома:</i> мікроскопічний коліт.
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	<i>Нечасто:</i> збільшення рівня печінкових ферментів. <i>Рідко:</i> гепатит із жовтяницею або без неї. <i>Дуже рідко:</i> печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із попередньо наявною хворобою печінки.
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	<i>Часто:</i> реакції у місці введення*. <i>Нечасто:</i> дерматит, свербіж, висипання, кропив'янка. <i>Рідко:</i> алопеція, фоточутливість. <i>Дуже рідко:</i> поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS). <i>Частота невідома:</i> підгострий шкірний системний червоний вовчак.
<i>З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини</i>	<i>Нечасто:</i> переломи стегна, зап'ястя або хребта (див. розділ «Особливості застосування»). <i>Рідко:</i> артралгія, міалгія. <i>Дуже рідко:</i> м'язова слабкість.
<i>З боку нирок та сечовидільної системи</i>	<i>Дуже рідко:</i> тубулоінтерстиціальний нефрит (з можливим прогресуванням до ниркової недостатності).
<i>З боку репродуктивної системи та молочної залози</i>	<i>Дуже рідко:</i> гінекомастія.
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	<i>Рідко:</i> нездужання, посилене потовиділення.

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

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

Педіатрична популяція

Рандомізоване відкрите міжнародне дослідження було проведено з метою оцінки фармакокінетики багаторазового внутрішньовенного застосування езомепразолу протягом 4 днів при введенні 1 раз на добу у дітей віком від 0 до 18 років (див. розділ «Фармакокінетика»). Всього до оцінки безпеки лікарського засобу було залучено 57 пацієнтів (8 дітей віком 1–5 років). Дані з безпеки препарату узгоджуються з відомим профілем безпеки езомепразолу, і нових загроз безпеці пацієнтів виявлено не було.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а

також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Термін зберігання після приготування розчину

Стабільність фізико-хімічних властивостей приготованого розчину була продемонстрована впродовж 12 годин при 25 °С. Однак, з точки зору мікробіології, розчин слід застосувати негайно.

Умови зберігання.

Тримати флакон у зовнішній пачці при температурі не вище 25 °С. Флакони можна зберігати без вторинної упаковки під дією звичайного кімнатного освітлення до 24 годин. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка. По 1 або по 10 флаконів з порошком у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Софарімекс – Індустрія Кіміка е Фармасьютіка, С.А./

Sofarimex – Industria Quimica e Farmaceutica, S.A.