

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЕЗОКС
(EZOX)

Склад:

діюча речовина: esomeprazole;

1 таблетка містить езомепразолу магнію тригідрату у перерахуванні на езомепразол 20 мг або 40 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, тальк, метакрилатний сополімер (тип С), полісорбат 80, поліетиленгліколь 6000, натрію гідроксид, опадрай II 33G53388 оранжевий (гіпромелоза, лактоза моногідрат, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, барвник «жовтий захід» (Е 110), триацетин, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насосу. Езомепразол.

Код АТС А02В С05.

Клінічні характеристики.**Показання.****Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба:**

лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;

тривала підтримуюча терапія у пацієнтів після загоєння ерозивного рефлюкс-езофагіту для запобігання рецидивів;

симптоматична терапія гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у складі комбінованої терапії):

лікування виразки дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori*;

профілактика рецидивів пептичної виразки, асоційованої з *Helicobacter pylori*.

Пацієнти, які тривалий час приймають НПЗП:

загоєння виразки шлунка, пов'язаної з прийомом нестероїдних протизапальних засобів;

профілактика виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, пов'язаної з прийомом НПЗП у пацієнтів, які відносяться до групи ризику.

Синдром Золінгера-Елісона.**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до езомепразолу, до заміщених бензимидазоламів або до інших компонентів препарату.

Езомепразол, як і інші інгібітори протонної помпи, не можна застосовувати разом з атазанавіром.

Дитячий вік до 12 років (у зв'язку з відсутністю даних про ефективність і безпеку застосування препарату у даної групи пацієнтів) і дитячий вік старше 12 років за іншими показаннями, крім гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають внутрішньо. Таблетки слід запивати достатньою кількістю рідини. Таблетки не слід розжовувати.

Дорослі та діти з 12 років.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту: по 40 мг 1 раз на добу протягом 4-х тижнів.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Рекомендується додатковий 4-тижневий курс лікування у випадках, коли після першого курсу загоєння езофагіту не настає або зберігаються симптоми.

Тривале підтримуюче лікування після загоєння ерозивного рефлюкс-езофагіту для запобігання рецидиву: по 20 мг 1 раз на добу.

Симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: 20 мг 1 раз на добу – пацієнтам без езофагіту. Якщо після 4-х тижнів лікування симптоми не зникають, слід провести додаткове обстеження пацієнта. Після усунення симптомів можна перейти на режим прийому препарату (за потребою), тобто приймати езомепразол по 20 мг 1 раз на добу при поновленні симптомів. Для пацієнтів, які приймають НПЗП і відносяться до групи ризику розвитку виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, не рекомендується лікування в режимі «за потребою».

Дорослі.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

У складі комбінованої терапії для ерадикації Helicobacter pylori:

- лікування виразки дванадцятипалої кишки, асоційованої з Helicobacter pylori: езомепразол 20 мг, амоксицилін 1 г і кларитроміцин 500 мг. Усі препарати приймати 2 рази на добу протягом 1 тижня.
- профілактика рецидивів пептичних виразок, асоційованих з Helicobacter pylori: езомепразол 20 мг, амоксицилін 1 г і кларитроміцин 500 мг. Усі препарати приймати 2 рази на добу протягом 1 тижня.

Пацієнти, які тривалий час приймають НПЗП:

- загоєння виразки шлунка, пов'язаної з прийомом нестероїдних протизапальних засобів: Езокс 20 мг або 40 мг 1 раз на добу. Загальна тривалість лікування становить 4-8 тижнів.
- Профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язаної з прийомом нестероїдних протизапальних засобів: Езокс 20 мг або 40 мг 1 раз на добу.

Синдром Золінгера-Елісона.

Рекомендована початкова доза – Езокс 40 мг 2 рази на добу. Надалі дозу підбирають індивідуально, тривалість лікування визначається клінічною картиною захворювання. Є досвід застосування препарату у дозах до 80 мг 2 рази на добу.

Порушення функцій нирок. Не потребують корекції дози для пацієнтів з порушенням функції нирок. Через відсутність досвіду застосування езомепразолу для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю таким хворим препарат слід призначати з обережністю (див. Фармакокінетика).

Порушення функцій печінки. Не потребують корекції дози для пацієнтів зі слабкими та помірними порушеннями функції печінки. Для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки максимальна доза препарату не має перевищувати 20 мг на добу (див. Фармакокінетика).

Пацієнти літнього віку. Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Побічні реакції.

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).

Порушення системи крові та лімфи: рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія; дуже рідко – агранулоцитоз, панцитопенія.

Порушення імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, такі як гарячка, ангіоневротичний набряк та анафілактичний шок.

Порушення метаболізму: нечасто – периферичні набряки; рідко – гіпонатріємія.

Психічні розлади: нечасто – безсоння; рідко – збудження, депресія, сплутаність свідомості; дуже рідко – агресія, галюцинації.

Порушення нервової системи: часто – головний біль; нечасто – слабкість, парестезія, сонливість, запаморочення; рідко – порушення смаку.

Порушення зору: рідко – нечіткість зору.

Порушення дихальної системи: рідко – бронхоспазм.

Порушення травної системи: часто – біль у животі, запори, діарея, здуття живота, нудота, блювання; нечасто – сухість у роті; рідко – стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту.

Порушення гепатобіліарної системи: нечасто – підвищення рівнів печінкових ферментів; рідко – гепатит з (без) жовтяниці; дуже рідко – печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із захворюваннями печінки.

Порушення шкіри та м'яких тканин: нечасто – дерматит, свербіж, висип; рідко – алопеція, фоточутливість; дуже рідко – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Скелетно-м'язові порушення: рідко – артралгія, міалгія; дуже рідко – м'язова слабкість.

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – інтерстиціальний нефрит.

Порушення репродуктивної системи: дуже рідко – гінекомастія.

Загальні порушення: рідко – слабкість, посилення потовиділення.

Передозування. На даний час описані вкрай рідкі випадки навмисного передозування.

Симптоми: при пероральному прийомі езомепразолу у дозі 280 мг відзначалися загальна слабкість і прояви з боку шлунково-кишкового тракту. Разовий прийом езомепразолу в дозі 80 мг не викликає тяжких негативних наслідків.

Лікування: при необхідності проводять симптоматичну і загальну підтримуючу терапію. Специфічний антидот невідомий. Діаліз малоефективний, тому що езомепразол зв'язується з білками плазми.

Застосування у період вагітності або годування груддю. На даний час немає достатньої кількості даних про застосування езомепразолу під час вагітності. Призначати препарат вагітним слід тільки в тому випадку, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Невідомо, чи проникає езомепразол у грудне молоко, тому не слід призначати Езокс під час годування груддю.

Діти. Езокс призначають дітям віком старше 12 років тільки з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, оскільки відсутні дані щодо його застосування дітям до 12 років при іншій патології.

Особливості застосування. При наявності будь-яких тривожних симптомів (наприклад, таких як значна спонтанна втрата маси тіла, повторне блювання, дисфагія, блювання з домішками крові або мелена), а також при наявності виразки шлунка (або при підозрі на виразку шлунка) слід виключити наявність злоякісного новоутворення, оскільки лікування езомепразолом може призвести до згладжування симптоматики і відстрочити встановлення діагнозу. Пацієнтам, які приймають препарат протягом тривалого періоду (особливо більше року), слід перебувати під регулярним наглядом лікаря. Пацієнтів, які приймають Езокс за потребою, необхідно проінструктувати про необхідність зв'язатися зі своїм лікарем при зміні характеру симптомів. Беручи до уваги коливання концентрації езомепразолу у плазмі при призначенні терапії «за потребою», слід враховувати взаємодію препарату з іншими лікарськими засобами (див. розділ Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій). При призначенні Езоксу для ерадикації *Helicobacter pylori* необхідно враховувати можливість лікарських взаємодій для всіх компонентів потрібної терапії. Кларитроміцин є потужним інгібітором CYP3A4, тому при призначенні ерадикаційної терапії пацієнтам, які одержують інші препарати, які метаболізуються за участю CYP3A4 (наприклад, цісапріду), необхідно враховувати можливі протипоказання і взаємодії кларитроміцину з цими лікарськими засобами.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У зв'язку з можливим розвитком побічних реакцій з боку центральної нервової системи керування автомобілем або робота з іншими механізмами протипоказана.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив езомепразолу на фармакокінетику інших лікарських засобів. Зниження кислотності шлункового соку на тлі лікування езомепразолом може призвести до зміни абсорбції препаратів, всмоктування яких залежить від кислотності середовища. Езомепразол, як антациди та інші препарати, що знижують секрецію кислоти в шлунку, може призвести до зниження абсорбції кетоконазолу та ітраконазолу. Спільне призначення омепразолу у дозі 40 мг 1 раз на добу і атазанавіру 300 мг/ритонавіру 100 мг призводило до істотного зниження значень AUC, а також до максимальної і мінімальної концентрації атазанавіру у здорових добровольців. Збільшення дози атазанавіру до 400 мг не компенсувало впливу

омепразолу на концентрацію атазанавіру. Тому не слід призначати езомепразол спільно з атазанавіром.

Езомепразол інгібує CYP2C19 – основний фермент, що бере участь у його метаболізмі. Відповідно, спільне застосування езомепразолу з іншими препаратами, у метаболізмі яких бере участь CYP2C19, такими як діазепам, циталопрам, іміпрамін, кломіпрамін, фенітоїн та інші, може призвести до підвищення концентрації цих препаратів у плазмі, що, у свою чергу, може вимагати зниження дози. Про цю взаємодію особливо важливо пам'ятати при призначенні езомепразолу в режимі за потребою. При спільному прийомі 30 мг езомепразолу і діазепаму, який є субстратом цитохрому CYP2C19, відзначається зниження кліренсу діазепаму на 45 %. Призначення езомепразолу у дозі 40 мг призводило до підвищення залишкової концентрації фенітоїну у пацієнтів з епілепсією на 13 %. У зв'язку з цим рекомендується контролювати концентрації фенітоїну у плазмі на початку лікування езомепразолом і при його відміні. Спільний прийом варфарину з 40 мг езомепразолу не призводить до зміни часу коагуляції у пацієнтів, які тривалий час приймають варфарин. Однак повідомлялося про кілька випадків клінічно значущого збільшення індексу МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) при спільному застосуванні варфарину та езомепразолу. Рекомендується контролювати МНВ на початку і після закінчення спільного застосування езомепразолу і варфарину або інших похідних кумарину.

Спільний прийом цизаприду з 40 мг езомепразолу призводить до підвищення значень фармакокінетичних параметрів цизаприду у здорових добровольців:

AUC – на 32 % і періоду напіввиведення на 31 %, однак максимальна концентрація цизаприду у плазмі при цьому значно не змінюється.

Незначне подовження інтервалу QT, яке спостерігалось при монотерапії цизапридом, при додаванні езомепразолу не збільшувалося (див. розділ Особливості застосування).

Езомепразол не викликає клінічно значущих змін фармакокінетики амоксициліну та хінідину.

Дослідження з оцінки короткострокового спільного застосування езомепразолу і напроксену або рофекоксибу не виявили клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику езомепразолу. У метаболізмі езомепразолу беруть участь CYP2C19 і CYP3A4. Спільне застосування езомепразолу з кларитроміцином (500 мг 2 рази на добу), який пригнічує CYP3A4, призводить до збільшення значення AUC езомепразолу в 2 рази. Спільне застосування езомепразолу та комбінованого інгібітору CYP3A4 та CYP2C19, наприклад, вориконазолу, може призводити до більш ніж двократного збільшення значення AUC для езомепразолу. У таких випадках не потрібна корекція дози езомепразолу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Езомепразол є S-ізомером омепразолу; знижує секрецію кислоти у шлунку шляхом специфічного пригнічення протонного насоса у парієтальних клітинах. S-і R-ізмери омепразолу мають подібну фармакодинамічну активність.

Механізм дії. Езомепразол є слабкою основою, накопичується у секреторних каналцях парієтальних клітин у кислому середовищі, де активується і інгібує протонний насос – фермент H⁺, K⁺-АТФази. Езомепразол пригнічує як базальну, так і стимульовану секрецію кислоти.

Вплив на секрецію кислоти у шлунку. Дія езомепразолу розвивається протягом 1 години після перорального прийому 20 мг або 40 мг. При щоденному прийомі препарату протягом 5 днів у дозі 20 мг 1 раз на добу середня максимальна концентрація кислоти після стимуляції пентагастрином знижується на 90 % (при вимірюванні концентрації кислоти через 6-7 годин після прийому препарату на 5-й день терапії).

У пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) і наявністю клінічних симптомів через 5 днів щоденного перорального прийому езомепразолу у дозі 20 мг або 40 мг значення внутрішньошлункового рН вище 4 підтримувалося протягом, у середньому, 13 і 17 годин з 24 годин. На фоні прийому езомепразолу у дозі 20 мг на добу значення внутрішньошлункового рН вище 4 підтримувалося не менше 8, 12 і 16 годин у 76 %, 54 % і 24 % пацієнтів, відповідно. Для 40 мг езомепразолу це співвідношення складає 97 %, 92 % і 56 %, відповідно. Виявлено кореляцію між концентрацією препарату у плазмі і інгібуванням секреції кислоти (для оцінки концентрації

використовували параметр АUC (площа під кривою концентрація-час).

Терапевтичний ефект, що досягається у результаті пригнічення секреції кислоти. При прийомі езомепразолу у дозі 40 мг загоєння рефлюкс-езофагіту настає приблизно у 78 % пацієнтів через 4 тижні терапії і в 93 % – через 8 тижнів терапії.

Лікування Езомепразолом у дозі 20 мг 2 рази на добу в комбінації з відповідними антибіотиками протягом 1 тижня призводить до успішної ерадикації *Helicobacter pylori* приблизно у 90 % пацієнтів.

Пацієнтам з неускладненою виразковою хворобою після тижневого ерадикаційного курсу не потрібна наступна монотерапія антисекреторними препаратами для загоєння виразки і усунення симптомів.

Інші ефекти, пов'язані з пригніченням секреції кислоти. Під час лікування антисекреторними препаратами рівень гастрину у плазмі підвищується в результаті зниження секреції кислоти. У пацієнтів, які тривалий час отримували езомепразол, відзначається збільшення кількості ентерохромаффіноподібних (ECL) клітин, імовірно, пов'язане з підвищенням рівня гастрину у плазмі. У пацієнтів, які приймають антисекреторні препарати протягом тривалого проміжку часу, частіше відзначається утворення залізистих кіст у шлунку. Ці явища зумовлені фізіологічними змінами у результаті вираженого інгібування секреції кислоти. Кісти доброякісні і мають оборотний характер. Езомепразол ефективний щодо загоєння виразок шлунка у пацієнтів, які отримували нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Езомепразол також ефективний щодо профілактики виразок шлунка і дванадцятипалої кишки у пацієнтів, що отримували НПЗП (вікова група старше 60 років та/або на виразкову хворобу в анамнезі), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Фармакокінетика. Абсорбція і розподіл. Езомепразол нестійкий у кислому середовищі, тому для перорального застосування використовують таблетки, що містять гранули препарату, оболонка яких стійка до дії шлункового соку. В умовах *in vivo* лише незначна частина езомепразолу перетворюється в R-ізомер. Препарат швидко всмоктується: максимальна концентрація у плазмі досягається через 1-2 години після прийому. Абсолютна біодоступність езомепразолу після одноразового прийому дози 40 мг становить 64 % і зростає до 89 % на тлі щоденного прийому 1 раз на добу. Для дози 20 мг езомепразолу ці показники становлять 50 % і 68 %, відповідно. Обсяг розподілу при рівноважній концентрації у здорових людей становить приблизно 0,22 л/кг маси тіла. Езомепразол зв'язується з білками плазми на 97 %.

Прийом їжі уповільнює та знижує всмоктування езомепразолу в шлунку, однак це не робить істотного впливу на ефективність інгібування секреції соляної кислоти.

Метаболізм та екскреція. Езомепразол піддається метаболізму за участю системи цитохрому P450 (CYP). Основна частина метаболізується за участю специфічної поліморфної ізоформи CYP2C19, при цьому утворюються гідрокси- і деметильовані метаболіти езомепразолу. Метаболізм частини, що залишилася, здійснюється іншою специфічною ізоформою CYP3A4; при цьому утворюється сульфопохідне езомепразолу, що є основним метаболітом, яке визначаються у плазмі. Параметри, наведені нижче, відображають в основному характер фармакокінетики у пацієнтів з активним ферментом CYP2C19 (пацієнти з активним метаболізмом). Загальний кліренс становить приблизно 17 л/год після одноразового прийому препарату і 9 л/год – після багаторазового прийому. Період напіввиведення становить 1,3 години при систематичному прийомі 1 раз на добу. Площа під кривою концентрація-час (AUC) зростає при повторному прийомі езомепразолу. Дозозалежне збільшення AUC при повторному прийомі езомепразолу носить нелінійний характер, що є наслідком зниження метаболізму при першому проходженні через печінку, а також зниженням системного кліренсу, ймовірно, викликаного пригніченням ферменту CYP2C19 езомепразолом та/або його сульфовмісним метаболітом. При щоденному прийомі 1 раз на добу езомепразол повністю виводиться з плазми крові в перерві між прийомами і не накопичується.

Основні метаболіти езомепразолу не впливають на секрецію шлункової кислоти. При пероральному застосуванні до 80 % дози виводиться у вигляді метаболітів з сечею, решта виводиться з фекаліями. У сечі виявляється менше 1 % незміненого езомепразолу.

Особливості фармакокінетики в деяких групах пацієнтів. Приблизно у 1-2 % населення фермент CYP2C19 малоактивний (пацієнти з неактивним метаболізмом). У таких пацієнтів метаболізм

езомепразолу в основному здійснюється у результаті дії CYP3A4. При систематичному прийомі 40 мг езомепразолу одноразово на добу середнє значення AUC на 100 % перевищує значення цього параметра у пацієнтів з активним ферментом CYP2C19 (пацієнти зі швидким метаболізмом). Середні значення максимальних концентрацій у плазмі у пацієнтів з повільним метаболізмом підвищені приблизно на 60 %. Вказані особливості не впливають на дозування і спосіб застосування езомепразолу.

У пацієнтів літнього віку (71-80 років) метаболізм езомепразолу не зазнає значних змін.

Після одноразового прийому 40 мг езомепразолу середнє значення AUC у жінок на 30 % перевищує таке у чоловіків. При щоденному прийомі препарату 1 раз на добу відмінностей у фармакокінетиці у чоловіків і жінок не відзначається. Вказані особливості не впливають на дозування і спосіб застосування езомепразолу.

У пацієнтів з легкою і помірною печінковою недостатністю метаболізм езомепразолу може порушуватися. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки швидкість метаболізму знижена, що призводить до збільшення значення AUC для езомепразолу у 2 рази.

Вивчення фармакокінетики у пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилось. Оскільки через нирки здійснюється виведення не самого езомепразолу, а його метаболітів, можна вважати, що метаболізм езомепразолу у пацієнтів з нирковою недостатністю не змінюється.

У дітей віком 12-18 років після повторного прийому 20 мг і 40 мг езомепразолу значення AUC і час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) у плазмі крові є схожими зі значеннями AUC і t_{max} у дорослих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки світло-коричневого кольору, довгастої форми, двоопуклі, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Термін придатності. 2 роки з дати виготовлення «in bulk»

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Упаковка. По 5 таблеток у контурній чарунковій упаковці. По 3 контурні чарункові упаковки у паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.