

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
НЕКСІУМ
(NEXIUM)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить езомепразолу магнію тригідрату, що відповідає 20 мг або 40 мг езоміпразолу;

допоміжні речовини: гліцерол моностеарат 40-55, гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, магнію стеарат, метакрилатний сополімер (тип А), целюлоза мікрокристалічна, парафін синтетичний, макрогол 6000, полісорбат 80, кросповідон, натрію стеарилфумарат, цукор сферичний, тальк, титану діоксид (Е 171), триетилцитрат, *барвники:* для 20 мг: заліза оксид червоно-коричневий, заліза оксид жовтий (Е 172), для 40 мг: заліза оксид червоно-коричневий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонного насоса.
Код АТС А02В С05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба:

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- для довготривалого лікування 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 лікування препаратом Нексіум, розчин для інфузій.

Лікування синдрому Золлінгера-Еллісона.

Протипоказання.

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

Нексіум, як і інші інгібітори протонного насоса, не слід застосовувати разом з атазанавіром, нелфінавіром. Дитячий вік до 12 років.

Спосіб застосування та дози. Таблетки Нексіум слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетки не можна розжовувати або подрібнювати.

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

Пацієнтам, які мають труднощі з ковтанням, можна ввести таблетку через назогастральний зонд, попередньо розчинивши її у півсклянці негазованої води. Дуже важливо, щоб шприц і зонд для цієї процедури були відповідними.

Введення препарату через назогастральний зонд:

1. Покласти таблетку 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 таблетки через зонд.
2. Струшувати шприц протягом 2 хвилин, щоб таблетка 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 старше 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 по 20 мг 1 раз на добу. У пацієнтів, 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 Нексіуму 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 Нексіуму 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 препаратом Нексіум, розчин для інфузій

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

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 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 Нексіуму 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 для пацієнтів зі слабким та помірним порушенням функції печінки. Для пацієнтів із серйозними порушеннями функції печінки максимальна доза Нексіуму не має перевищувати 20 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти літнього віку

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Діти віком до 12 років

Нексіум 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 залежно від частоти виникнення: часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); рідко ($>1/10000$, $<1/1000$) та дуже рідко ($<1/10000$).

Порушення системи кровотворення

Рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія.

Дуже рідко: агруноцитоз, панцитопенія.

Порушення імунної системи

Рідко: реакції гіперчутливості, такі як лихоманка, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок.

Порушення метаболізму

Нечасто: периферичні набряки.

Рідко: гіпонатріємія.

Дуже рідко: гіпомагніємія; тяжка гіпомагніємія може призвести до гіпольціємії.

Психічні розлади

Нечасто: безсоння.

Рідко: збудження, депресія, сплутаність свідомості.

Дуже рідко: агресія, галюцинації.

Порушення нервової системи

Часто: головний біль.

Нечасто: слабкість, парестезія, сонливість.

Рідко: порушення смаку.

Порушення зору

Рідко: нечіткість зору.

Порушення з боку органа слуху

Нечасто: запаморочення.

Порушення дихальної системи

Рідко: бронхоспазм.

Порушення травлення

Часто: біль у животі, запори, діарея, здуття живота, нудота, блювання.

Нечасто: сухість у роті.

Рідко: стоматит, кандидоз шлунково-кишкового тракту.

Дуже рідко: мікроскопічний коліт.

Порушення гепатобіліарної системи

Нечасто: підвищення рівнів печінкових ферментів.

Рідко: гепатит з або без жовтяниці.

Дуже рідко: печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів із захворюваннями печінки.

Порушення шкіри та м'яких тканин

Нечасто: дерматит, свербіж, кропив'янка, 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: гінекомасія.

Загальні порушення

Рідко: слабкість, підвищення потовиділення.

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. Спеціальний 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 Нексіуму 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 Нексіум не слід застосовувати у період годування груддю.

Діти.

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

Особливості застосування.

У разі наявності тривожних симптомів (наприклад, виражене зменшення маси тіла, нудота, дисфагія, гематемезис або мелена) та у випадках, коли виразка шлунка підозрюється або наявна, необхідно виключити злоякісність, оскільки застосування Нексіуму може змінити симптоми та відтермінувати визначення правильного діагнозу.

Пацієнтам, які застосовують препарат протягом тривалого часу (особливо особи, які приймають його більше року), слід перебувати під регулярним 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 потрібна терапія пацієнтам, які приймають одночасно з езомепразолом інші лікарські засоби, які метаболізуються CYP3A4, такі, наприклад, як цизаприд).

Даний лікарський засіб містить сахарозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, недостатньою абсорбцією глюкозо-галактози або недостатністю сахарози-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 з 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

У здорових осіб 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.

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

Лікування препаратом Нексіум не впливає на здатність керувати автомобілем або роботу з іншими механізмами. У випадках, 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 й у випадку з іншими препаратами, 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 осіб 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, циталопрам, імипрамін, 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. У клінічних дослідженнях застосування 40 мг езомепразолу пацієнтам, які приймали варфарин, показало, що час коагуляції був у межах норми. Пост-маркетинговий 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 при 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 на 18 % та 26 % відповідно, та 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 сповіщалося про підвищення рівню сироватки такролімусу.

Повідомлялося про підвищення рівню 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.

Відмічалася, 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 випадку 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, при

одночасному застосуванні з омепразолом рівні яких у сироватці крові 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 спричинило 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 протонного насоса, 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 воріконазол призводив до підвищення AUC_t омепразолу на 280 %.

Корекцію дози езомепразолу слід розглянути у пацієнтів з тяжким печінковим порушенням та у випадку призначення довготривалого лікування.

Результати досліджень у здорових осіб продемонстрували 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. Виходячи з результатів одного проспективного рандомізованого (але не завершеного) дослідження (за участі понад 3760 осіб; порівнювалося лікування плацебо та омепразолом 20 мг пацієнтів, що лікувалися клопідогрелем та ацетилсаліциловою кислотою) та нерандомізованих post-hoc аналізів даних з великих проспективних рандомізованих досліджень з 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 СС тромбоемболічних явищ, якщо пацієнт отримує клопідогрел разом із ІПП.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Езомепразол є S-ізомером омепразолу, який знижує секрецію шлункового соку завдяки специфічно направленому механізмі дії. Він є специфічним інгібітором протонного насоса 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⁺K⁺-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 більшим 4 у середньому протягом 13 і 17 годин відповідно та більше 24 годин – у пацієнтів із симптоматичним рефлюкс-езофагітом. Частина пацієнтів, у яких рівень рН шлунка був більшим 4 протягом 8, 12 і 16 годин відповідно, після прийому 20 мг езомепразолу становив 76 %, 54 % та 24 %. Відповідні пропорції для езомепразолу 40 мг становили 97 %, 92 % та 56 %.

При використанні АUC у якості 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.

За даними рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження, застосування Нексіуму у пацієнтів з ендоскопічно підтвердженою кровотечею пептичної виразки через 3 дні лікування частота рецидиву кровотечі групи Нексіуму була значно меншою і становила 5,9 % порівняно з 10,3 % у групі прийому плацебо. Через 30 днів після лікування частота рецидиву кровотечі у групі прийому Нексіуму становила 7,7 %, а у групі прийому плацебо – 13,6 %.

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 *Campylobacter*.

Нексіум був більш ефективним порівняно з ранітидином при лікуванні виразок шлунка у пацієнтів, які лікувалися НПЗЗ (нестероїдними протизапальними препаратами), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Нексіум був ефективним при профілактиці виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів, які лікувалися НПЗЗ (у пацієнтів старше 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. 20 мг езомепразолу відповідає значенню 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 акумуляції 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 хворих

Приблизно 2,9±1,5 % популяції пацієнтів мають недостатність ферменту CYP2C19 (їх називають слабкими метаболізаторами). У цих осіб метаболізм езомепразолу, відповідно, 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 % вища 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 у хворих із порушеною функцією нирок не проводилось. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, а не головні вихідної сполуки, зміни у метаболізмі 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: таблетки по 20 мг: світло-рожевого кольору, овальні, двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки з відбитком 20 mG з одного боку та з іншого;
таблетки по 40 мг: рожевого кольору, овальні, двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки з відбитком 40 mG з одного боку та з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 20 мг. По 7 таблеток у блістері. По 1 або по 2 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 40 мг. По 7 таблеток у блістері. По 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АстраЗенека АБ, Швеція/AstraZeneca AB, Sweden.

Місцезнаходження.

Гертуневеген, Содерталє, 151 85, Швеція/ Gartunavagen, Sodertalje, 151 85, Sweden.