

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
22.02.2022 № 355  
Ресстраційне посвідчення  
№ UA/19089/02/02  
UA/19089/02/02

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ЕЗОМЕПРАЗОЛ**  
**(ESOMEPRAZOLE)**

**Склад:**

*діюча речовина:* езомепразол;

1 капсула містить езомепразол магнію тригідрат еквівалентно 20 мг або 40 мг езомепразолу;  
*допоміжні речовини:* гіпромелоза, магнію стеарат, полісорбат-80, цукор сферичний, тальк, триетилцитрат, моно- та ди-гліцериди, метакрилатного сополімеру дисперсія; *оболонка капсули твердої желатинової містить:* титану діоксид (E 171), желатин, заліза оксид червоний (E 172); *чорнило, яким наносять надпис на оболонку капсули містить:* шелак, етанол безводний, спирт ізопропіловий, спирт бутиловий, пропіленгліколь, аміаку розчин концентрований, калію гідроксид, заліза оксид чорний (E 172).

**Лікарська форма.** Капсули з відстроченим вивільненням.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

капсула 20 мг: тверді непрозорі желатинові капсули, розміру «4», з непрозорою кришечкою карамельного кольору з написом «С4» і непрозорим корпусом білого кольору з написом «20 мг», що містять пеллети від білого до майже білого кольору;  
капсула 40 мг: тверді непрозорі желатинові капсули, розміру «3», з непрозорою кришечкою карамельного кольору з написом «С3» і непрозорим корпусом білого кольору з написом «40 мг», що містять пеллети від білого до майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Препарати, що застосовуються при розладах кислотності. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи.  
Код АТХ А02ВС05.

**Фармакологічні властивості.**

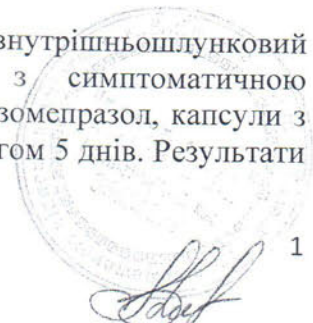
Механізм дії

Езомепразол є інгібітором протонної помпи, який пригнічує секрецію шлункової кислоти шляхом специфічного гальмування Н+К+-АТФ-ази в парієтальних клітинах шлунка. R- та S-ізомери омепразолу протонуються і перетворюються в кислому середовищі секреторних каналців парієтальних клітин, що утворює активний інгібітор, ахіральний сульфенамід. Діючі спеціально на протонний насос езомепразол блокує останній етап у виробництві кислоти, таким чином знижує кислотність шлунка. Цей ефект дозозалежний до добової дози від 20 до 40 мг і призводить до пригнічення секреції шлункової кислоти.

Фармакодинамічні ефекти

*Антисекреторна активність*

Вплив препарату Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням на внутрішньошлунковий рН визначали у двох окремих дослідженнях у пацієнтів з симптоматичною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. У першому дослідженні Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням по 20 мг і 40 мг приймали 36 пацієнтів протягом 5 днів. Результати досліджень представлено у таблиці нижче:



Параметр	Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, по 40 мг	Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, по 20 мг
% час, коли рівень внутрішньошлункового рН тримається вище 4 (години) <sup>1</sup>	70 % (16,8 год)	53 % <sup>2</sup> (12,7 год)
Коефіцієнт варіацій	26 %	37 %
Медіана 24-год рН	4,9 <sup>2</sup>	4,1
Коефіцієнт варіацій	16 %	27 %

<sup>1</sup> період вимірювання внутрішньошлункового рН становить 24 год.

<sup>2</sup>  $p \leq 0,01$  для Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, по 40 мг відносно Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, по 20 мг

У другому дослідженні при прийомі препарату Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, по 40 мг один раз на день протягом 5 днів спостерігався вплив аналогічно до першого дослідження

(% час, коли рівень внутрішньошлункового рН тримається вище 4 становив 68 % або 16,3 годин).

#### *Вплив на рівень гастрину в сироватці крові*

Вплив прийому препарату Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, на концентрації гастрину в сироватці крові оцінювали у ході клінічних досліджень, в яких близько 2700 пацієнтів приймали препарат менше 8 тижнів і понад 1300 пацієнтів приймали препарат від 6 до 12 місяців. Спостерігалось дозозалежне підвищення середнього рівня гастрину, визначеного натщесерце. Це підвищення досягло плато через 2-3 місяця прийому препарату і повернулося до базового рівня через 4 тижня після закінчення прийому препарату.

Рівень хромограніну А (CgA) також зростає внаслідок зменшення кислотності шлункового соку. Через підвищення рівня CgA можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Згідно з опублікованими даними щонайменше за 14 днів до вимірювання рівня CgA необхідно припинити застосування інгібіторів протонної помпи. Це дозволить рівню CgA, який може бути хибно підвищеним після лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), повернутися до діапазону нормальних значень.

#### *Вплив на ентерохромафіноподібні клітини (enterochromaffin-like (ECL) cells)*

В 24-місячних дослідженнях канцерогенності омепразолу на щурах спостерігалась дозозалежна поява клітинних карциноїдних пухлин шлунка і гіперплазії ентерохромафіноподібних клітин у тварин як чоловічої, так і жіночої статі. Карциноїдні пухлини також спостерігались у щурів, яким попередньо проводили фундектомію або які після довготривалого лікування іншими інгібіторами протонної помпи або високими дозами антагоністів H<sub>2</sub>-рецептора.

У ході довготривалих клінічних досліджень вивчали зразки біопсії шлунку людини від більш ніж 3000 пацієнтів, які приймали омепразол (як дітей так і дорослих). Частота гіперплазії ентерохромафіноподібних клітин збільшувалась у часі. Однак, не було виявлено випадків карциноїду ентерохромафіноподібних клітин, дисплазії або появи новоутворень у цих пацієнтів.

У більш ніж 1000 пацієнтів, які приймали Езомепразол капсули з відстроченим вивільненням (10, 20 або 40 мг/добу) до 6-12 місяців, поширеність гіперплазії ентерохромафіноподібних клітин ECL збільшується з часом і дозою. У жодного пацієнта не розвинулися карциноїди ентерохромафіноподібних клітин, дисплазія або новоутворення слизової оболонки шлунку.

#### *Вплив на ендокринну систему*

Езомепразол магнію, капсули з відстроченим вивільненням при прийомі 20 мг або 40 мг протягом 4 тижнів перорально не виявили впливу на функцію щитовидної залози. Інші впливи на ендокринну систему Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, оцінювалися за основі проведених досліджень для омепразолу. Омепразол в дозах 30 мг або 40 мг протягом 2-4 тижнів перорально не проявляв впливу на вуглеводний обмін, циркулюючий рівень паратиреоїдного гормону, кортизол, естрадіол, тестостерон, пролактин, молецистокинін або секретин.

#### *Фармакокінетика.*

#### Всмоктування



Езомепразол нестійкий у кислому середовищі, тому для перорального застосування використовують гранули з кишковорозчинним покриттям. Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням містять біоеквівалентні гранули (пелетти) з кишковорозчинним покриттям, до складу яких входить езомепразол магнію. Біоеквівалентність доведена дослідженням однієї дози (40 мг), яке проводилася за участю 94 здорових волонтерів жіночої і чоловічої статі, що приймали препарат натщесерце. Лікарський засіб швидко абсорбується: максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається через 1,5 години ( $T_{max}$ ) після прийому.  $C_{max}$  збільшується пропорційно збільшенню дози, а площа під кривою концентрація плазми-час (AUC) зростає втричі від 20 мг до 40 мг. Абсолютна біодоступність езомепразолу після одноразового прийому дози 40 мг становить 64 % і зростає до 90 % на тлі щоденного прийому один раз на добу. Середня експозиція (AUC) до езомепразолу збільшується з 4,32 мкмоль\*год/л на 1-й день до 11,2 мкмоль\*год/л на 5-й день після щоденного прийому дози 40 мг один раз на добу.

Після одноразового прийому препарату Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, у дозі 40 мг після прийому їжі AUC знижується до 43 % відносно 53 % за умови прийому препарату натщесерце. Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням слід приймати натще, принаймні за 1 год перед вживанням їжі.

#### Розподіл

Езомепразол на 97 % зв'язується з білками плазми крові. Зв'язування із білками плазми крові постійна при діапазоні концентрацій від 2 до 20 мкмоль/л. Теоретичний об'єм розподілу при рівноважній концентрації у здорових добровольців становить приблизно 16 л.

#### Елімінація

#### Метаболізм

Езомепразол повністю піддається метаболізму за участю системи цитохрому P450 (CYP). Основна частина метаболізму езомепразолу залежить від поліморфної ізоформи CYP2C19, яка відповідає за утворення гідрокси- та дезметилметаболітів езомепразолу. Метаболізм частини, що залишилася, забезпечується іншою специфічною ізоформою, CYP3A4, яка відповідає за утворення езомепразол сульфону, основного метаболіту, який виявляється в плазмі крові.

S- і R-ізомери при прийомі еквімолярної дози метаболізуються в печінці по різному, в результаті чого в плазмі крові виявляється вищий рівень S-ізомеру ніж R-ізомеру.

#### Виведення

Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно від 1 до 1,5 години при систематичному прийомі лікарського засобу 1 раз на добу. У сечі виявляється менше 1 % незміненого езомепразолу. При пероральному застосуванні езомепразолу до 80 % дози виводиться у вигляді метаболітів з сечею, решта виводиться з фекаліями.

#### Комбінована терапія з антибактеріальними препаратами

У дослідженні приймали участь 17 здорових пацієнтів чоловічої і жіночої статі. Вони приймали езомепразол магнію у дозі 40 мг один раз на день, кларитроміцин 500 мг двічі на день та амоксицилін 1000 мг двічі на день протягом 7 днів. Середнє значення AUC і  $C_{max}$  езомепразолу у рівноважному стані зростає до 70 % і 18 % при потрійній комбінованій терапії порівняно з прийомом тільки езомепразолу. Не очікується, що виявлене збільшення в експозиції езомепразолу під час одночасного застосування з кларитроміцином та амоксициліном може спричинити серйозні проблеми з безпеки.

Фармакокінетичні параметри кларитроміцину і амоксициліну в комбінованій потрійній терапії були подібні до фармакокінетичних параметрів при індивідуальному застосуванні. Однак значення AUC і  $C_{max}$  14-гідроксикларитроміцину збільшилися від 19 % до 22 % при потрійній комбінованій терапії порівняно з прийомом тільки кларитроміцину. Таке збільшення експозиції 14-гідроксикларитроміцину вважається клінічно незначущим.

#### Супутнє застосування з клопідогрелем

Результати фармакокінетичної (ФК) і фармакодинамічної (ФД) взаємодії між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг / підтримуюча доза 75 мг на добу) і езомепразолом (перорально 40 мг на добу), отримані у ході проведення досліджень за участю здорових добровольців, показали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю на 35-40 % і



продемонстрували, що зміна інгібування агрегації тромбоцитів пов'язана зі зміною експозиції активного метаболіту клопідогрелю.

#### *Супутнє застосування з мікофенолат мофетіл*

В ході проведення перехресного дослідження за участю здорових добровольців, коли омепразол (20 мг двічі на день протягом 4 днів) застосовували разом з одиничною дозою мікофенолат мофетилу (1000 мг приблизно через 1 год після останньої дози омепразолу) відзначалося зниження  $C_{max}$  і AUC мікофенолат мофетилу на 52 % і 23 %, відповідно.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку*

Значення AUC і  $C_{max}$  езомепразолу в рівноважному стані були дещо вищі (25 % і 18 %, відповідно) у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. Коригування дозування пацієнтам літнього віку не потребується.

##### *Діти віком 1–11 років*

Дослідження фармакокінетики езомепразолу проводили за участю дітей віком від 1 до 11 років з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Після одноразового прийому езомепразолу протягом 5 днів загальна експозиція (AUC) у пацієнтів віком від 6 до 11 років при застосуванні дози 10 мг була схожа зі значенням AUC у дорослих та дітей віком 12-17 років у разі застосування дози 20 мг. Загальна експозиція (AUC) у пацієнтів віком від 1 до 5 років при застосуванні дози 10 мг була приблизно на 30 % вища ніж у пацієнтів віком від 6 до 11 років у разі застосування тієї ж дози 10 мг. Загальна експозиція (AUC) у пацієнтів віком від 6 до 11 років при застосуванні дози 20 мг була вища за значення AUC, що спостерігалася у дорослих та дітей віком 12-17 років у разі застосування тієї ж дози 20 мг, але нижча за значення AUC, що спостерігалася у дорослих та дітей віком 12-17 років у разі застосування дози 40 мг.

Параметр	пацієнти віком від 1 до 5 років		пацієнти віком від 6 до 11 років	
	10 мг (N=8)		10 мг (N=7)	20 мг (N=6)
AUC (мкмоль*год/л) <sup>1</sup>	4,83		3,70	6,28
$C_{max}$ (мкмоль /л) <sup>1</sup>	2,98		1,77	3,73
$t_{max}$ (год) <sup>2</sup>	1,44		1,79	1,75
$t_{1/2\lambda z}$ (год) <sup>1</sup>	0,74		0,88	0,73
$Cl/F$ (л/год) <sup>1</sup>	5,99		7,84	9,22

<sup>1</sup> геометричне

<sup>2</sup> арифметичне

##### *Діти віком 12–17 років*

В ході одноцентрових клінічних дослідженнях вивчали фармакокінетику Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням за участю дітей віком від 12 до 17 років з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Пацієнти рандомізовано приймали один раз на день препарат Езомепразол капсули з відстроченим вивільненням, в дозі 20 мг або 40 мг протягом 8 днів. Дослідження показали, що загальна експозиція (AUC) та час до досягнення максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові ( $t_{max}$ ) не залежать від маси тіла або віку; спостерігалася більше ніж дозозалежне підвищення рівнів AUC та  $C_{max}$  у групах, що приймали 20 мг і 40 мг. Загалом дослідження показали, що фармакокінетика препарату Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням у дітей віком 12–17 років були схожою за фармакокінетичними параметрами у дорослих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у разі застосування обох доз препарату Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням протягом 5 днів.

Параметр	пацієнти віком від 12 до 17 років (N=28)		дорослі пацієнти (N=36)	
	20 мг	40 мг	20 мг	40 мг
AUC (мкмоль*год/л)	3,65	13,86	4,2	12,6
$C_{max}$ (мкмоль /л)	1,45	5,13	2,1	4,7
$t_{max}$ (год)	2,00	1,75	1,6	1,6
$t_{1/2\lambda z}$ (год)	0,82	1,22	1,2	1,5



Представлено геометричні значення для AUC,  $C_{max}$  і  $t_{1/2\lambda z}$  (год) і середнє значення для  $t_{max}$

#### *Стать*

Значення AUC та  $C_{max}$  в рівноважному стані у жінок були трохи вищі (приблизно на 13 %), ніж у чоловіків. Ці дані не впливають на дозування езомепразолу. Коригування дозування пацієнтам залежно від статі не потребується.

#### *Порушення функції печінки*

Метаболізм езомепразолу у пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки може бути порушеним. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки швидкість метаболізму знижується, внаслідок чого площа під кривою залежності концентрації езомепразолу в плазмі крові від часу зростає в 2-3 рази.

Тому максимальна доза лікарського засобу для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не повинна перевищувати 20 мг. Коригування дозування пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки не потребується.

#### *Порушення функції нирок*

Не проводилося досліджень за участю пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Оскільки нирки відповідають за виведення метаболітів езомепразолу, але не за виведення основної сполуки, змін метаболізму езомепразолу у пацієнтів із порушенням функції нирок не очікується.

#### *Діти віком 12–18 років*

Після повторного застосування езомепразолу в дозі 20 мг та 40 мг загальна експозиція (AUC) та час до досягнення максимальної концентрації лікарського засобу у плазмі крові ( $t_{max}$ ) у дітей віком 12–18 років були схожими зі значеннями AUC і  $t_{max}$  у дорослих у разі застосування обох доз езомепразолу.

#### *Інші спостереження фармакокінетики*

Одночасне застосування Езомепразолу, капсули з відстроченим вивільненням, і оральних контрацептивів, діазепаму, фенітоїну або квінідину не виявило змін профілю фармакокінетики езомепразолу.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### Дорослі:

*Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):*

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву;
- лікування печії та інших симптомів, асоційованих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

*Пацієнти, які потребують тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП):*

- загоєння виразок шлунка, зумовлених застосуванням НПЗП;
- профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, зумовлених застосуванням НПЗП, у пацієнтів, які належать до групи ризику.

*У поєднанні з відповідними антибактеріальними лікувальними засобами для ерадикації Helicobacter pylori та:*

- лікування виразки дванадцятипалої кишки, зумовленої Helicobacter pylori, та
- запобігання рецидиву пептичних виразок у пацієнтів з виразками, зумовленими Helicobacter pylori.

*Тривале лікування патологічних станів гіперсекреції у тому числі лікування синдрому Золлінгера — Еллісона.*

##### Діти віком від 1 року до 11 років:

*Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ):*

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;
- короткотривале лікування печії та інших симптомів, асоційованих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

##### Діти віком від 12 років до 17 років:

- лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту;



- лікування печії та інших симптомів, асоційованих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини, заміщених бензimidазолів або до будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих у розділі «Склад».

Езомепразол не слід застосовувати одночасно з нелфінавіром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

#### Вплив на антиретровірусну терапію

Відмічалася взаємодія омепразолу з деякими інгібіторами протеази. Клінічна значимість та механізми таких зареєстрованих взаємодій не завжди відомі. Підвищені рівні рН шлункового соку в період лікування омепразолом можуть змінювати всмоктування інгібіторів протеази. Інший можливий механізм взаємодії полягає у пригніченні активності CYP2C19.

Повідомлялося, що при супутньому застосуванні з омепразолом рівні атазанавіру та нелфінавіру в сироватці крові знижувалися, тому їх одночасне застосування не рекомендується. При супутньому застосуванні нелфінавіру (1250 мг, двічі на добу) і омепразолу (40 мг один раз на добу) призводило до зменшення середніх значень AUC,  $C_{max}$  та  $C_{min}$  нелфінавіру на 36-39 %, а середні значення AUC,  $C_{max}$  та  $C_{min}$  фармакологічно активного метаболіту M8 знижувалися на 75-92 %. При супутньому застосуванні атазанавіру (400 мг на добу) та омепразолу (40 мг на добу за 2 години до прийому атазанавіру) значення AUC,  $C_{max}$  та  $C_{min}$  зменшувалися 94 %, 96 % і 95 % відповідно.

Повідомлялося, що при застосуванні саквінавіру у поєднанні з ритонавіром (1000 мг/100 мг, двічі на добу) протягом 15 днів при супутній терапії з омепразолом (40 мг на добу) з 11 по 15 день рівні саквінавіру в сироватці крові зростали (AUC 82 %,  $C_{max}$  75 % та  $C_{min}$  106 %). Тому клінічний і лабораторний моніторинг токсичності саквінавіру повинен супроводжувати супутнє застосування саквінавіру та препарату Езомепразол капсули з відстроченим вивільненням. Для окремих пацієнтів з точки зору безпеки слід розглядати доцільність зниження дози саквінавіру. Повідомляється, що існують також деякі антиретровірусні препарати, рівень сироватки яких не змінюється при одночасному застосуванні з омепразолом. Лікування омепразолом у дозі 20 мг на добу не впливало на експозицію дарунавіру (у поєднанні з ритонавіром) та ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром). Лікування езомепразолом у дозі 20 мг на добу не впливало на експозицію ампренавіру (у поєднанні з ритонавіром та без нього). Лікування омепразолом у дозі 40 мг на добу не впливало на експозицію лопінавіру (у поєднанні з ритонавіром).

#### Лікарські засоби, всмоктування яких залежить від рН

Зменшення кислотності шлункового соку під час лікування езомепразолом та іншими лікарськими засобами групи ІППІ може знижувати або підвищувати абсорбцію лікарських засобів, всмоктування яких залежить від рН шлункового вмісту. Як і у випадку з іншими лікарськими засобами, що зменшують внутрішньошлункову кислотність, абсорбція таких лікарських засобів, як кетоконазол, атазановір, солі заліза, ерлотиніб та мікофенолата мофетіл може зменшуватися, тоді як всмоктування таких лікарських засобів, як дигоксин, може підвищуватися під час лікування езомепразолом. Одночасне застосування омепразолу (20 мг на добу) та дигоксину у здорових добровольців підвищувало біодоступність дигоксину на 10 % (у двох із десяти досліджуваних осіб – до 30 %). Рідко реєструвалися випадки токсичності, спричиненої застосуванням дигоксину. Так як езомепразол є енантіомером омепразолу можливе підвищення системної експозиції дігоксину при одночасному застосуванні препарату Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням і дігоксину. Слід дотримуватися обережності при призначенні високих доз езомепразолу пацієнтам літнього віку. Необхідно посилити клінічний лікарський моніторинг дигоксину.

Повідомлялося, що одночасне застосування омепразолу у здорових добровольців та у пацієнтів з трансплантацією, які приймали мікофенолат мофетіл призводить до зменшення експозиції активного метаболіту, мікофенолової кислоти, що можливо зумовлено зниженням розчинності мікофенолат мофетілу через підвищення рН шлунку. Вплив зниження експозиції мікофенолової



кислоти на відторгнення органів у пацієнтів після трансплантації, які одночасно приймали езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням та мікофенолат мофетіл є клінічно незначущим. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням пацієнтам після трансплантації, які приймають мікофенолату мофетіл.

#### *Лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP2C19*

Езомепразол є інгібітором CYP2C19, основного ферменту, що метаболізує езомепразол. Відповідно, при комбінації езомепразолу з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP2C19, такими як діазепам, циталограм, іміпрамін, клоніпрамін, фенітоїн тощо, концентрації цих лікарських засобів у плазмі крові можуть зростати та може виникнути потреба у зменшенні їх дози. Це, зокрема, слід мати на увазі, коли езомепразол призначається для застосування в режимі «за потребою».

#### *Діазепам*

Супутнє застосування езомепразолу в дозі 30 мг призводило до зниження кліренсу діазепаму, субстрату CYP2C19, на 45 %.

#### *Фенітоїн*

При супутньому застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг у хворих на епілепсію відмічалася зростання мінімальної концентрації фенітоїну в плазмі крові на 13 %. Рекомендується контролювати рівень фенітоїну в плазмі крові на початку терапії езомепразолом або у разі її скасування.

#### *Вориконазол*

Застосування омепразолу (40 мг один раз на добу) збільшувало  $C_{max}$  та  $AUC_{\tau}$  вориконазолу (субстрату CYP2C19) на 15 % та 41 % відповідно.

#### *Цилостазол*

Омепразол, а також езомепразол діють як інгібітори CYP2C19. У ході перехресного дослідження застосування омепразолу у дозі 40 мг здоровим добровольцям підвищувало  $C_{max}$  та  $AUC$  цилостазолу на 18 % та 26 % відповідно, а одного з його активних метаболітів – на 29 % та 69 % відповідно.

#### *Цизаприд*

У здорових добровольців при супутньому застосуванні з езомепразолом (40 мг) площа під кривою залежності концентрації цизаприду в плазмі крові від часу ( $AUC$ ) зростала на 32 %, а період його напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) зростав на 31 %, але значного зростання максимального рівня цизаприду в плазмі крові не спостерігалось. Незначного подовження інтервалу  $QT_c$ , яке спостерігалось при монотерапії цизапридом, при супутньому застосуванні цизаприду з езомепразолом не відмічалось (див. також розділ «Особливості застосування»).

#### *Варфарин*

У клінічному дослідженні було показано, що при супутньому застосуванні езомепразолу в дозі 40 мг у пацієнтів на фоні терапії варфарином час коагуляції залишався у прийнятних межах. Однак у післяреєстраційному періоді повідомлялося про декілька окремих випадків клінічно значущого підвищення індексу міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) під час супутнього застосування цих лікарських засобів. Рекомендовано моніторинг на початку та після закінчення спільного застосування езомепразолу на фоні терапії варфарином чи іншими похідними кумарину.

#### *Клопідогрель*

Результати фармакокінетичної (ФК) / фармакодинамічної (ФД) взаємодії між клопідогрелем (навантажувальна доза 300 мг / підтримуюча доза 75 мг на добу) і езомепразолом (перорально 40 мг на добу), отримані у ході проведення досліджень за участю здорових добровольців, показали зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю в середньому на 40 % і зниження максимального показника інгібування [індукованої аденозиндифосфатом (АДФ)] агрегації тромбоцитів в середньому на 14 %.

Під час проведення дослідження за участю здорових добровольців, коли клопідогрель застосовувався разом з езомепразолом і ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у фіксованій комбінації доз (20 мг + 81 мг відповідно) у порівнянні із застосуванням клопідогрелю у вигляді



монотерапії, відзначалося зниження експозиції активного метаболіту клопідогрелю майже на 40 %.

Однак, максимальні рівні інгібування (індукованої АДФ) агрегації тромбоцитів у цих осіб були однаковими в групі застосування клопідогрелю як монотерапії і в групі застосування клопідогрелю разом з езомепразолом і АСК.

У спостережних і клінічних дослідженнях отримано суперечливі дані щодо клінічних аспектів ФК/ФД взаємодії езомепразолу стосовно основних серцево-судинних явищ. Як запобіжний захід одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

#### *Метотрексат*

У деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівнів метотрексату на фоні спільного застосування з інгібіторами протонного насоса. При призначенні метотрексату у високих дозах слід розглянути можливість тимчасової відміни езомепразолу.

#### *Такролімус*

При одночасному застосуванні езомепразолу повідомлялося про збільшення рівня такролімусу в сироватці крові. Потрібно проводити посилений моніторинг концентрації такролімусу, а також функції нирок (кліренс креатиніну); при необхідності – відкоригувати дозування такролімусу.

#### *Досліджувані лікарські засоби без клінічно значущої взаємодії*

##### *Амоксицилін і хінідин*

Було відмічено, що езомепразол не чинив клінічно значущого впливу на фармакокінетику амоксициліну або хінідину.

##### *Напроксен або рофекоксиб*

Протягом короткочасних досліджень супутнього застосування езомепразолу з напроксомом або рофекоксибом жодної фармакокінетичної взаємодії помічено не було.

##### *Лікарські засоби, які пригнічують активність CYP2C19 та/або CYP3A4*

Езомепразол метаболізується за допомогою ферментів CYP2C19 та CYP3A4. Супутнє застосування езомепразолу та інгібітору CYP3A4 кларитроміцину (500 мг двічі на добу) призводить до подвоєння експозиції (AUC) езомепразолу. Супутнє застосування езомепразолу та комбінованого інгібітору CYP2C19 та CYP3A4 може призвести до більш ніж двократного зростання експозиції езомепразолу. Інгібітор CYP2C19 та CYP3A4 вориконазол призводив до підвищення AUC<sub>τ</sub> езомепразолу на 280 %. Корекція дози езомепразолу, як правило, не потрібна в будь-якій з цих ситуацій. Однак слід розглянути питання про корекцію дози для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки та у разі, якщо показано довготривале лікування.

##### *Лікарські засоби, що індукують активність CYP2C19 та/або CYP3A4*

Лікарські засоби, що індукують активність CYP2C19 або CYP3A4 (такі як рифампіцин та звіробій), можуть призводити до зниження рівнів езомепразолу у сироватці крові шляхом прискорення швидкості його метаболізму.

#### ***Особливості застосування.***

##### *Ризик наявності злоякісних новоутворень*

При наявності будь-яких тривожних симптомів (наприклад, таких як значна безпричинна втрата маси тіла, періодичне блювання, дисфагія, блювання з домішками крові або мелена), а також при наявності виразки шлунку або при підозрі на неї потрібно виключити наявність злоякісного новоутворення, оскільки лікування Езомепразолом може призвести до згладжування симптоматики і відстрочити встановлення діагнозу.

##### *Ризик виникнення гострого інтерстиціального нефриту*

Гострий інтерстиціальний нефрит спостерігався у пацієнтів, які приймали інгібітори протонної помпи (ІПП), у тому числі Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням. Гострий інтерстиціальний нефрит може виникнути у будь-який момент терапії ІПП і зазвичай відноситься до ідіопатичних реакцій гіперчутливості. В разі появи ознак розвитку гострого інтерстиціального нефриту слід припинити застосування Езомепразолу, капсули з відстроченим вивільненням.

##### *Ризик виникнення Clostridium difficile асоційованої діареї*





Опубліковані спостереження, які дають підставу вважати, що терапія інгібіторами протонної помпи (ІПП) може підвищувати ризик розвитку *Clostridium difficile* асоційованої діареї, особливо у госпіталізованих пацієнтів. Такі ризики слід розглядати в разі появи діареї, лікування якої не призводить до покращення стану. Слід оптимально знизити дозування і скоротити тривалість лікування ІПП до покращення стану.

Повідомлялося про випадки *Clostridium difficile* асоційованої діареї під час прийому практично всіх антибактеріальних препаратів. Тому слід уважно прочитати розділ «Особливості застосування» інструкцій антибактеріальних лікарських засобів (кларитроміцин та амоксицилін), які використовують в комбінації з Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням.

#### *Ризик виникнення переломів*

Інгібітори протонної помпи, особливо при застосуванні у великих дозах та протягом тривалого лікування (> 1 року), деякою мірою можуть підвищувати ризик перелому стегна, зап'ястка та хребта, головним чином у пацієнтів літнього віку або за наявності інших факторів ризику. Дані, отримані у ході спостережних досліджень, свідчать про те, що інгібітори протонної помпи можуть підвищувати загальний ризик переломів на 10-40 %. Деякі випадки такого збільшення кількості переломів можуть бути пов'язані з іншими факторами ризику. Пацієнти з ризиком розвитку остеопорозу повинні отримувати лікування відповідно до діючих клінічних рекомендацій та адекватну кількість вітаміну D і кальцію.

#### *Підгострий шкірний червоний вовчак (ПШЧВ)*

При застосуванні інгібіторів протонної помпи випадки ПШЧВ були дуже рідкі. У разі появи уражень, особливо на відкритих сонцю ділянках шкіри, і якщо вони супроводжуються артралгією, пацієнт повинен негайно звернутися за медичною допомогою, а медичний працівник повинен розглянути питання про припинення прийому лікарського засобу Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням. Розвиток ПШЧВ після лікування одним з інгібіторів протонної помпи збільшує ризик появи ПШЧВ при застосуванні інших інгібіторів протонної помпи.

#### *Комбінація з іншими лікарськими засобами*

Сумісне застосування езомепразолу з атазанавіром не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо комбінації атазанавіру з інгібітором протонної помпи уникнути неможливо, рекомендується ретельно наглядати за пацієнтами в умовах стаціонару, а також підвищити дозу атазанавіру до 400 мг зі 100 мг ритонавіру; дозу езомепразолу 20 мг перевищувати не слід.

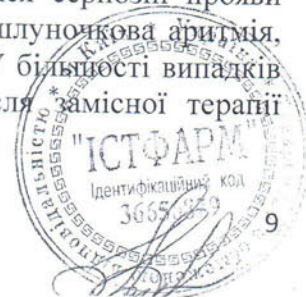
Езомепразол є інгібітором CYP2C19. Тому на початку або під час закінчення лікування езомепразолом слід мати на увазі можливість взаємодії езомепразолу з лікарськими засобами, метаболізм яких проходить за участю CYP2C19. Взаємодія спостерігається між клопідогрелем і езомепразолом (див розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Клінічна значимість цієї взаємодії залишається невизначеною. Як запобіжний захід одночасного застосування езомепразолу та клопідогрелю необхідно уникати.

#### *Всмоктування вітаміну B12*

Езомепразол, як і всі лікарські засоби, які блокують секрецію кислоти у шлунку, може зменшувати всмоктування вітаміну B12 (ціанокобаламіну) внаслідок розвитку гіпо- або ахлоргідрії. Це слід враховувати у разі проведення довгострокового (більше 3 років) лікування пацієнтів зі зниженими запасами вітаміну B12 в організмі або пацієнтів з факторами ризику щодо зниженого всмоктування вітаміну B12.

#### *Гіпомагніємія*

Про тяжку форму гіпомагніємії повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП), такими як езомепразол, щонайменше протягом трьох місяців, а у більшості випадків – протягом року. Можуть спостерігатися серйозні прояви гіпомагніємії, такі як втома, тетанія, делірій, судоми, запаморочення та шлуночкова аритмія, але ці симптоми можуть розпочатися непомітно і їх можна пропустити. У більшості випадків стан пацієнтів, у яких спостерігалася гіпомагніємія, покращувався після замісної терапії магнієм і припинення лікування ІПП.



Щодо пацієнтів, які, як очікується, будуть знаходитися на тривалому лікуванні, або щодо пацієнтів, які отримують лікування ІПП сумісно з дигоксином або лікарськими засобами, що можуть спричинити розвиток гіпомагніємії (наприклад з діуретиками), медичним працівникам слід розглянути питання про визначення рівнів магнію перед початком лікування ІПП та періодично протягом терапії.

#### *Взаємодія з рифампіцином і звіробоем*

Лікарські засоби, що індукують активність CYP2C19 або CYP3A4 (такі як рифампіцин та звіробій), можуть призводити до зниження рівнів езомепразолу у сироватці крові шляхом прискорення швидкості його метаболізму.

#### *Вплив на результати лабораторних досліджень*

Через підвищення рівня хромограніну А (CgA) можливий вплив на результати лабораторних досліджень з виявлення нейроендокринних пухлин. Щоб уникнути такого впливу, лікування езомепразолом потрібно припинити щонайменше за 14 днів до вимірювання рівнів CgA (див. розділ «Фармакодинаміка»). Якщо після першого визначення рівні CgA та гастрину не повернулися до референтного діапазону, аналіз необхідно повторити через 14 днів після завершення лікування інгібітором протонної помпи.

#### *Взаємодія з метотрексатом*

У деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівнів метотрексату та його метаболітів в сироватці на фоні спільного застосування з інгібіторами протонного насоса, що може вплинути на токсичність метотрексату. При призначенні метотрексату у високих дозах слід розглянути можливість тимчасової відміни езомепразолу.

#### *Ризик виникнення залозистих поліпів дна шлунку*

Застосування інгібіторів протонної помпи пов'язують з підвищенням ризику появи залозистих поліпів дна шлунку, який зростає при довготривалому застосуванні (особливо більше року). В більшості випадків поява залозистих поліпів дна шлунку проходила безсимптомно і була випадково діагностована в ході ендоскопічного дослідження.

#### *Довгострокове застосування лікарського засобу*

Пацієнти, які приймають лікарський засіб протягом тривалого періоду (особливо пацієнти, які отримують лікування більше року), повинні перебувати під регулярним наглядом лікаря.

#### *Лікування за потребою*

Пацієнти, які приймають Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням за потребою, повинні бути проінструктовані про необхідність зв'язатися зі своїм лікарем при зміні характеру симптомів.

#### *Ерадикація Helicobacter pylori*

При призначенні езомепразолу для ерадикації *Helicobacter pylori* слід врахувати можливість лікарських взаємодій між усіма компонентами потрійної терапії. Кларитроміцин є потужним інгібітором CYP3A4, тому при призначенні потрійної терапії пацієнтам, які отримують інші лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP3A4 (наприклад цизаприд), необхідно враховувати можливі протипоказання і взаємодії кларитроміцину з цими лікарськими засобами.

#### *Шлунково-кишкові інфекції*

Застосування інгібіторів протонної помпи може дещо підвищити ризик розвитку шлунково-кишкових інфекцій, таких як *Salmonella* та *Campylobacter* (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Призначаючи езомепразол для застосування в режимі «за потребою», у зв'язку з коливаннями концентрацій езомепразолу в плазмі крові слід враховувати наслідки взаємодії лікарського засобу Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням з іншими лікарськими засобами, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

#### *Цукор сферичний*

Даний лікарський засіб містить цукор сферичний.

20 мг: вміст однієї капсули містить 15 мг цукру сферичного.

40 мг: вміст однієї капсули містить 30 мг цукру сферичного.

Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або сахарозо-ізомальтазною недостатністю не слід приймати цей лікарський засіб.



*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

На цей час немає достатньої кількості даних про застосування лікарського засобу Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, під час вагітності. Дані епідеміологічних досліджень застосування рацемічної суміші омепразолу в період вагітності свідчать про відсутність ризику вроджених вад розвитку та токсичного впливу лікарського засобу на плід. В дослідженнях езомепразолу у тварин не було виявлено прямого чи опосередкованого шкідливого впливу на ембріональний/фетальний розвиток. У дослідженнях рацемічної суміші на тваринах не було виявлено прямого чи опосередкованого впливу на перебіг вагітності, пологи та постнатальний розвиток. Слід з обережністю призначати лікарський засіб вагітним жінкам.

Помірна кількість даних стосовно вагітних жінок (від 300 до 1000 випадків вагітності) свідчить про відсутність ризику вроджених вад розвитку або токсичного впливу езомепразолу на стан плоду/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.

#### Годування груддю

Невідомо, чи езомепразол проникає у грудне молоко людини. Інформації про наслідки впливу езомепразолу на новонароджених/грудних дітей недостатньо. Езомепразол не слід застосовувати під час годування груддю.

#### Фертильність

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

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

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

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

Рекомендовані дози застосування лікарського засобу Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням представлено у таблиці:

Показання	Доза	Частота
<i>Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)</i>		
<i>Дорослі</i>		
лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту	20 мг або 40 мг	один раз на добу протягом 4-8 тижнів. Пацієнтам з невилікуваним езофагітом або стійкими симптомами рекомендується додатково застосовувати лікарський засіб протягом 4-8 тижнів
довготривале лікування пацієнтів з вилікуваним езофагітом з метою запобігання рецидиву	20 мг	один раз на добу. Відсутні контрольовані дослідження прийому більше 6 місяців
лікування печії та інших симптомів, асоційованих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ)	20 мг	один раз на добу протягом 4 тижнів. Якщо після 4 тижнів лікування контролю над симптомами досягти не вдалося, пацієнту може бути рекомендовано додатково застосовувати лікарський засіб протягом 4 тижнів.



<i>Діти віком від 12 років до 17 років</i>		
лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту	20 мг або 40 мг	один раз на добу протягом 4-8 тижнів
лікування печії та інших симптомів, асоційованих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ)	20 мг	один раз на добу протягом 4 тижнів
<i>Діти віком від 1 року до 11 років*</i>		
короткотривале лікування печії та інших симптомів, асоційованих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ)	10 мг	один раз на добу не більше 8 тижнів
лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту		
діти з масою тіла менше 20 кг	10 мг	один раз на добу не більше 8 тижнів
діти з масою тіла більше 20 кг	10 мг або 20 мг	один раз на добу протягом 8 тижнів
Пацієнти, які потребують тривалого застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)	20 мг або 40 мг	один раз на добу не більше 6 місяців
<i>У поєднанні з відповідними антибактеріальними лікувальними засобами для ерадикації Helicobacter pylori</i>		
Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням	40 мг	один раз на добу протягом 10 днів
Амоксицилін	1000 мг	двічі на добу протягом 10 днів
Кларитроміцин	500 мг	двічі на добу протягом 10 днів
Тривале лікування патологічних станів гіперсекреції у тому числі лікування синдрому Золлінгера — Еллісона	40 мг**	двічі на добу Може бути застосована добова доза, що не перевищує 240 мг

\* дози більше 1 мг/кг/добу не вивчені

\*\* дозу лікарського засобу коригують індивідуально; лікування триває так довго, як цього вимагають клінічні показання.

*Пацієнти з порушеною печінковою функцією*

Пацієнтам з порушенням печінкової функції від легкого до помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. Максимальна доза лікарського засобу Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, для пацієнтів з порушенням печінкової функції важкого ступеня не повинна перевищувати 20 мг (див. «Фармакокінетика»).

*Пацієнти літнього віку*

Пацієнтам літнього віку корекція дози лікарського засобу не потрібна.

Спосіб застосування

*Перорально*

Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням, слід приймати принаймні за 1 год до прийому їжі.

Капсулу слід ковтати цілою, запиваючи рідиною. Капсули не слід розжовувати або подрібнювати.

Езомепразол, капсули з відстроченим вивільненням містять пеллети (гранули), вкриті кишковорозчинною оболонкою, що захищає езомепразол від кислого середовища і забезпечує вивільнення езомепразолу в кишківнику. Тому для пацієнтів, які відчують труднощі при ковтанні, вміст капсули можна обережно змішати з яблучним пюре. Для цього одну столову ложку яблучного пюре слід покласти в чашку, відкрити капсулу, обережно висипати на пюре весь вміст капсули (гранули (пеллети), вкриті кишковорозчинною оболонкою), перемішати, після чого суміш слід проковтнути відразу, уникаючи жування. Не зосередити приготувану



суміш. Не слід розжовувати або подрібнювати гранули (пеллети). Залишки гранул та/або суміші з яблучним пюре слід відразу викинути.

#### *Введення лікарського засобу через шлунковий зонд*

Важливо ретельно перевірити придатність обраного шприца та зонда. Інструкції щодо підготовки та введення лікарського засобу через зонд наведені нижче:

- відкрити капсулу, перенести всі гранули (пеллети) в шприц катетерного типу, місткістю 60 мл і перемішати з 50 мл води;
- встановити поршень шприца і ретельно струсити протягом 15 с;
- шприц слід тримати наконечником вгору і переконатися у тому, що в наконечнику не залишилося гранул;
- під'єднати шприц до зонда і ввести вміст шприца через зонд у шлунок;
- після введення гранул шлунковий зонд слід промити достатньою кількістю води, щоб змити весь осад.

Не вводити гранули (пеллети), якщо вони розчинилися або розпалися.

Суміш необхідно ввести відразу після приготування.

#### *Діти.*

##### *Діти віком від 1 року*

Встановлено безпеку і ефективність застосування Езомепразол, капсули відкладеної дії, для короткотривалого (до 8 тижнів) лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) для дітей віком від 1 року. Дані щодо застосування Езомепразолу дітям віком до 1 місяця відсутні. Дані щодо такого застосування дозування більше 1 мг/кг/день не вивчалися. Езомепразол не слід застосовувати дітям віком до 1 місяця або якщо дозування перевищує 1 мг/кг/день.

#### **Передозування.**

На цей час дані щодо навмисного передозування дуже обмежені. Симптоми, описані при прийомі лікарського засобу в дозі 240 мг, включали симптоми з боку шлунково-кишкового тракту та слабкість. Разовий прийом езомепразолу в дозі 80 мг не викликав жодних негативних наслідків.

Специфічний антидот невідомий.

Езомепразол значним чином зв'язується з білками плазми крові, тому виведення за допомогою діалізу не значне.

Слід надати симптоматичне та загальне підтримуюче лікування.

#### **Побічні реакції.**

##### *Резюме профілю безпеки*

Серед тих побічних реакцій, які найчастіше зустрічаються під час проведення клінічних досліджень (а також у період післяреєстраційного застосування лікарського засобу), відмічаються головний біль, біль у животі, діарея, нудота, метеоризм, закріп і сухість в роті. Крім того, профіль безпеки застосування лікарського засобу є однаковим для різних лікарських форм лікарського засобу, показань для призначення лікування, вікових груп та популяцій пацієнтів. Дозозалежних побічних реакцій виявлено не було.

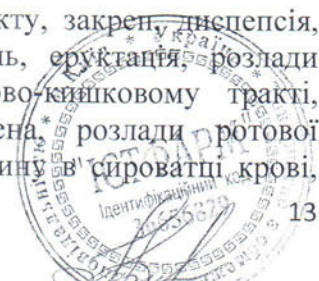
##### *Перелік побічних реакцій*

Нижче зазначені побічні реакції на езомепразол, виникнення яких реєстрували або підозрювали під час клінічних досліджень лікарського засобу та в післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Жодна з реакцій не виявилася дозозалежною.

З боку серцево-судинної системи: гіперемія, артеріальна гіпертензія, тахікардія.

З боку ендокринної системи: ендемічний зоб.

З боку шлунково-кишкового тракту: порушення роботи травного тракту, закріп, диспепсія, дисфагія, дисплазія шлунково-кишкового тракту, епігастральний біль, ерукція, розлади стравоходу, частий стілець, гастроентерит, крововилив у шлунково-кишковому тракті, неуточнені симптоми шлунково-кишкового тракту, гикавка, мелена, розлади ротової порожнини, розлади глотки, розлади прямої кишки, підвищення гастрину в сироватці крові,



розлади язика, набряк язика, виразковий стоматит, нудота/блювота, діарея, метеоризм, біль у животі, запор, нудота/блювання, залозисті поліпи дна шлунка (доброякісні), сухість у роті, шлунково-кишковий кандидоз, мікроскопічний коліт.

З боку органів слуху та рівноваги: біль у вусі, шум у вухах, отит середнього вуха, вертиго.

З боку крові та лімфатичної системи: анемія, гіпохромна анемія, цервікальна лімфаденопатія, кровотеча з носа, лейкопенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: білірубінемія, аномальна функція печінки, підвищення рівня печінкових ферментів, гепатит з жовтяницею або без неї, печінкові реакції, включаючи печінкову недостатність, енцефалопатію у пацієнтів з уже наявними захворюваннями печінки.

З боку обміну речовин та харчування: периферичні набряки, гіпонатріємія, глікозурія, гіперурикемія, підвищений рівень лужної фосфатази, спрага, дефіцит вітаміну В12, збільшення ваги, зниження ваги, гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»); тяжка форма гіпомагніємії може корелювати з гіпокальціємією. Гіпомагніємія також може бути пов'язана з гіпокаліємією

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: артралгія, міалгія, загострення артриту, артропатія, судоми, синдром фіброміалгії, грижа, ревматична поліміалгія, перелом стегна, зап'ястка або хребта (див. розділ «Особливості застосування»), м'язова слабкість.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, парестезія, сонливість, гіпертонія, мігрень, загострення мігрені, підвищений апетит, порушення смаку, паросмія.

З боку психіки: анорексія, апатія, агресія, галюцинації, сплутаність свідомості, депресія, загострення депресії, збудження, гіпестезія, імпотенція, безсоння, розлади сну, тремор, дефект поля зору.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дисменорея, розлади менструального циклу, вагініти, гінекомастія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: загострення астми, кашель, задишка, набряк гортані, фарингіт, риніт, синусит, бронхоспазм.

З боку шкіри і підшкірних тканин: акне, дерматит, свербіж, висипи, запалення шкіри, підвищена пітливість, кропив'янка, алопеція, світлочутливість, тяжкі шкірні реакції, включаючи поліморфну еритему, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз .

З боку органів зору: нечіткість зору, кон'юнктивіти.

З боку нирок та сечовидільної системи: аномальна сеча, альбумінурія, цистит, дизурія, грибова інфекція, гематурія, частота сечовиділення, кандидоз, генітальний кандидоз, поліурія, інтерстиціальний нефрит; у деяких пацієнтів одночасно повідомляється про ниркову недостатність.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, наприклад лихоманка, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції: алергічні реакції, астенія, біль в спині, біль в грудях, біль за грудиною, набряк обличчя, приливи, втомлюваність, гарячка, грипоподібний стан, набряк ніг, дисферія, збільшення живота, пропасниця.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С (допустиме відхилення від 15 до 30 °С) у щільно закупореному флаконі.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 30 капсул у флаконі з поліетилену високої щільності (HDPE), спорядженому висушуючим агентом (пакетом із силікагелем (1 г)), закупореному кришкою з поліпропілену, забезпеченою системою захисту від відкриття дітьми.

По одному флакону в пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.



**Виробник.**

Сайзен Фармасьютікал Ко., Лтд

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Хайчуань Роад, Нейшенал Хай-Тек Індастріал Девелопмент Зон, Цзінін, Шаньдун, 272073, Китай

**Дата останнього перегляду.**

