

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Месопрал 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди  
Mesopral 20 mg gastro-resistant capsules, hard

Месопрал 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди  
Mesopral 40 mg gastro-resistant capsules, hard

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество:

Месопрал 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди:

Всяка стомашно-устойчива капсула съдържа 20 mg езомепразол (esomeprazole) като магнезиев дихидрат.

Помощни вещества с известно действие: всяка капсула съдържа 8,04 mg захароза, 1,85 микрограма метил-р-хидроксibenзоат (E 218) и 0,56 микрограма пропил-р-хидроксibenзоат (E216).

Месопрал 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди:

Всяка стомашно-устойчива капсула съдържа 40 mg езомепразол (esomeprazole) като магнезиев дихидрат.

Помощни вещества с известно действие: всяка капсула съдържа 16,08 mg захароза, 3,65 микрограма метил-р-хидроксibenзоат (E 218) и 1,1 микрограма пропил-р-хидроксibenзоат (E216).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда

Капсула с непрозрачно жълто капаче и непрозрачно бяло тяло с отпечатан в черно надпис „20 mg” върху капачето и тялото. Капсулата съдържа почти бели до сивкави сферични микрогранули.

Капсула с непрозрачно жълто капаче и непрозрачно бяло тяло с отпечатан в черно надпис „40 mg” върху капачето и тялото. Капсулата съдържа почти бели до сивкави сферични микрогранули.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Месопрал капсули са показани при възрастни за лечение на:

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):

- лечение на ерозивен рефлуксен езофагит;
- продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив;
- лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).



В комбинация с подходяща антибактериална терапевтична схема за ерадикация на *Helicobacter pylori* за:

- заздравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori*;
- предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язви, свързани с *Helicobacter pylori*.

Пациенти, нуждаещи се от продължителна терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ):

Заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВЛ.

Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинена от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти.

Продължително лечение след приложение на инфузионен разтвор за превенция на повторно кървене при пептична язва.

Лечение на синдром на Zollinger-Ellison.

Месопрал капсули са показани при юноши на 12 и повече години за:

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):

- лечение на ерозивен рефлуксен езофагит;
- продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит, за предотвратяване на рецидив;
- лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).

В комбинация с подходяща антибактериална терапевтична схема за лечение на дуоденална язва, предизвикана от *Helicobacter pylori*.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Възрастни

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит:  
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.  
Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които езофагитът не е заздравял или симптомите персistirат.
- продължително лечение на пациенти със заздравял езофагит за предотвратяване на рецидив  
20 mg дневно.
- симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)  
20 mg дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 4 седмици, пациентът трябва да се изследва допълнително. След като симптомите отзвучат, последващ контрол на симптоматиката може да се достигне като се вземат 20 mg веднъж дневно. При необходимост пациентите могат да приемат 20 mg веднъж дневно при нужда. При пациенти, лекувани с НСПВЛ и е налице риск от развитие на стомашна и дуоденална язва, при последващия контрол на симптоматиката не се препоръчва режим на приемане на лекарствения продукт при нужда.

В комбинация с подходяща антибактериална схема на лечение за ерадикация на *Helicobacter pylori* и

- лечение на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori* и
- предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori*.



20 mg Месопрал с 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин - всичките два пъти дневно в продължение на 7 дни.

*Пациенти, нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВЛ*

Заздравяване на стомашна язва, свързана с НСПВЛ: обичайната доза е 20 mg веднъж дневно в продължение на 4-8 седмици.

Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти: 20 mg дневно.

*Продължително лечение след интравенозна профилактика на повторно кървене при пептични язви.*

40 mg веднъж дневно за 4 седмици след проведена профилактика на пептични язви интравенозно.

*Лечение на синдрома на Zollinger-Ellison*

Препоръчваната първоначална доза е Месопрал 40 mg два пъти дневно. Дозата се определя според индивидуалните нужди, като продължителността на лечение се определя от клиничните показатели. Въз основа на наличните клинични данни, по-голямата част от пациентите могат да бъдат контролирани при дози от 80 до 160 mg езомепразол дневно. При дозировка над 80 mg дневно, дозата трябва да се раздели в два приема на ден.

**Специални популации**

Пациенти с увредена бъбречна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива пациенти трябва да се лекуват внимателно (вижте точка 5.2).

Пациенти с увредена чернодробна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надхвърля максимална доза от 20 mg Месопрал (вижте точка 5.2).

По-възрастни пациенти

Не се изисква коригиране на дозата при по-възрастни пациенти.

Педиатрична популация

Юноши на 12 години и по-големи

*Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)*

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит:  
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.

Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които езофагитът не е заздравял или симптомите персистират.

- продължително лечение на пациенти със заздравял езофагит за предотвратяване на рецидив:  
20 mg веднъж дневно.

- симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)



20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 4 седмици, пациентът трябва да се изследва допълнително. След като симптомите отзвучат, последващ контрол на симптоматиката може да се достигне като се вземат 20 mg веднъж дневно.

#### *Лечение на дуоденална язва, причинена от Helicobacter pylori*

При избор на подходящо комбинирано лечение, трябва да се обърне внимание на националните, областни и местни препоръки относно бактериалната резистентност, продължителността на лечение (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни) и подходящата употреба на антибактериални средства. Лечението трябва да бъде наблюдавано от специалист.

Препоръчителната дозировка е:

Тегло	Дозировка
30 - 40 kg	Комбинация с два антибиотика: Месопрал 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесно тегло, прилагани едновременно два пъти дневно в продължение на 1 седмица.
> 40 kg	Комбинация с два антибиотика: Месопрал 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg, прилагани едновременно два пъти дневно в продължение на 1 седмица.

#### Начин на приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели с течност. Капсулите не трябва да се дъвчат или смачкват.

При пациенти, които имат трудности при преглъщането, капсулите могат да се отворят и съдържанието им да се разтваря в половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно-устойчивото покритие може да се разтвори. Разбъркайте и изпийте течността с гранулите веднага или в рамките на 30 минути. Изплакнете чашата с половин чаша вода и изпийте. Гранулите не трябва да бъдат дъвкани или мачкани.

При пациенти, които не могат да поглъщат, съдържанието на капсулите може да се разтваря в негазирана вода и разтворът да се приложи през стомашна сонда.

Важно е да се установи дали избраните спринцовка и сонда са подходящи.

За подготовка и инструкция за приложение вижте точка 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, към субституирани бензимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Езомепразол не трябва да се прилага едновременно с нелфинавир (вижте точка 4.5)

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

При наличието на каквито и да е обезпокоителни симптоми (напр. значима загуба на тегло, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена) и в случаите, когато се наблюдава или е диагностицирана стомашна язва, трябва да се изключи наличието на злокачествено



заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да завоалира симптомите и да забави диагнозата.

#### Продължителна употреба

Пациенти на продължително лечение (особено тези, лекувани повече от една година) трябва да са под редовно наблюдение.

#### Лечение при нужда

На пациентите, които се лекуват само при нужда, трябва да се обърне внимание да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако симптомите им променят характера си.

#### Ерадикация на *Helicobacter pylori*

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се имат предвид възможните лекарствени взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е потенциален инхибитор на CYP3A4 и това трябва да се има предвид, както и противопоказанията и взаимодействията на кларитромицина, когато тройната терапия се прилага при пациенти, приемащи едновременно други лекарства, метаболизиращи се от CYP3A4 като цизаприд.

#### Стомашно-чревни инфекции

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до незначително повишен риск от гастроинтестинални инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter* (вижте точка 5.1)

#### Абсорбция на витамин В<sub>12</sub>

Езомепразол, както и всички антиацидни средства, могат да намалят абсорбцията на витамин В<sub>12</sub> (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има пред вид при пациенти с намалени запаси в организма или с рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В<sub>12</sub>, които провеждат продължителна терапия.

#### Хипомагнезиемия

Тежка хипомагнезиемия е съобщена при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП), като например езомепразол, в продължение на не по-малко от три месеца, а в повечето случаи в продължение на една година. Възможно е да настъпят тежки прояви на хипомагнезиемия, като например умора, тетания, делир, конвулсии, замайване и камерна аритмия, но началото им е незабелязано и може да бъдат пропуснати. При болшинството от засегнатите лица, подобрение по отношение на хипомагнезиемията настъпва след заместители на магнезий и спиране на лечението с инхибитори на протонната помпа.

При пациенти, при които се очаква продължително лечение, или такива, които вземат инхибитори на протонната помпа едновременно с дигоксин или лекарства, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (например, диуретици), медицинските професионалисти трябва да преценят необходимостта от измерване на нивата на магнезия преди започване на лечението с инхибитори на протонната помпа и да повтарят периодично изследването по време на лечението.

#### Риск от фрактура

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за дълъг период от време (>1 година), може да повишат незначително риска от фрактури на бедрената кост, китка и гръбначния стълб, предимно при хора в старческа възраст или при наличие на признати други рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа може да повишат общия риск от фрактура с 10–40%. Част от това повишаване може би се дължи на други рискови фактори. При пациенти с риск от остеопороза трябва да се приложат грижи, съответстващи на актуалните клинични указания и трябва да се осигури достатъчен дневен прием на витамин D и калций.



### Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Месопрал SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

### Комбиниране с други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременната употреба на езомепразол с атазанавир (вижте точка 4.5). Ако комбинацията на азатанавир с инхибитор на протонната помпа не може да се избегне, се препоръчва клинично мониториране отблизо при комбинация с повишена доза атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; езомепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или спиране на лечението с езомепразол трябва да се има пред вид потенциалът за взаимодействие с лекарства, които се метаболизират чрез CYP2C19. Наблюдава се взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Не е сигурно, че тези взаимодействия имат клинично значение. Като предпазна мярка, не трябва да се насърчава едновременната употреба на езомепразол и клопидогрел.

Когато се предписва езомепразол за лечение при нужда, трябва да се имат предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, дължащи се на флукуирането на плазмените концентрации на езомепразола. Вижте точка 4.5.

### Повлияване върху лабораторни изследвания

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с езомепразол трябва да се спре временно най-малко 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени заболявания като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукроза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Този продукт съдържа парахидроксибензоати, които могат да причинят алергични реакции (понякога забавени).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарства

#### *Протеазни инхибитори*

Докладвано е, че омепразол взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите на тези докладвани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното рН на стомаха при лечение с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез потискане на CYP 2C19. Наблюдавано е понижение на серумните нива на атазанавир и нелфинавир, приемани заедно с омепразол, поради което не се препоръчва едновременната им употреба. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с



атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци понижава значително експозицията на азатанавир (приблизително 75 % понижена AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$ ). Увеличението на дозировката на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на азатанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg qd) и атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци намалява приблизително 30% експозицията на атазанавир в сравнение с експозицията при атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg qd без омепразол 20 mg qd. Едновременното приложение на омепразол (40 mg qd) редуцира средните стойности на AUC,  $C_{max}$  and  $C_{min}$  на нелфинавир с 36-39%, а средните стойности на AUC,  $C_{max}$  and  $C_{min}$  за фармакологично активния метаболит M8 са намалени с 75-92%. Въз основа на подобните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременно приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4), а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказно (вж. точка 4.3).

За саквинавир (едновременно приложен с ритонавир) са докладвани повишени серумни нива (80-100%) при съпътстващо лечение с омепразол (40 mg qd). Лечение с омепразол 20 mg qd не повлиява върху експозицията на дарунавир (съпътстван от ритонавир) и на ампренавир (съпътстван от ритонавир). Лечение с езомепразол 20 mg qd не оказва ефект върху експозицията на ампренавир (със и без едновременно приложен ритонавир). Лечение с омепразол 40 mg qd не оказва ефект върху експозицията на лопинавир (едновременно приложен с ритонавир).

#### *Меторексат*

Докладвано е, че нивата на метотрексат се повишават при някои пациенти, когато се приема заедно с ИПП. Може да се обсъди временно прекратяване на езомепразол, когато метотрексат се прилага във високи дози.

#### *Такролимус*

Докладвано е, че едновременният прием на езомепразол повишава серумните нива на такролимус. Трябва да се провежда засилен контрол на концентрацията на такролимус, както и на бъбречната функция (креатининов клирънс) и ако се наложи да се адаптира дозата на такролимус.

#### *Лекарствени продукти с рН зависима абсорбция*

Намалената интрагастрална киселинност по време на лечение с езомепразол и други ИПП може да увеличи или намали абсорбцията на лекарства, ако механизмът на абсорбция се повлиява стомашната киселинност. Както и при употребата на други инхибитори на киселинната секреция или антиациди, абсорбцията на кетоназол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, а абсорбцията на дигоксин може да бъде повишена при лечение с езомепразол. Едновременното прилагане на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци води до повишаване на бионаличността на дигоксина с 10% (с до 30% при двама от десет участници). Рядко се съобщава за дигоксинова токсичност. Необходимо е обаче повишено внимание при прилагане на езомепразол във високи дози при пациенти в старческа възраст. В такива случаи трябва задължително да се провежда терапевтично мониториране на лекарствените нива на дигоксин.

#### *Лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP2C19*

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразола. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19 като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези лекарства могат да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Това трябва да се има предвид, особено когато се предписва за лечение при нужда.



### Диазепам

Едновременното приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на субстрати на CYP2C19 на диазепам.

### Фенитоин

Едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 13% увеличение на най-ниските плазмени нива на фенитоина при болни с епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоина при започване или прекъсване на лечението с езомепразол.

### Вориконазол

Омепразол (40 mg веднъж дневно)

повишава  $C_{max}$  и  $AUC_t$  на вориконазол (CYP2C19 субстрат) съответно с 15% и 41%.

### Цилостазол

Омепразол, както и езомепразол, действат като инхибитори CYP2C19. Омепразол, даван в дози 40 mg на здрави индивиди при кръстосано проучване е повишил  $C_{max}$  и  $AUC$  на цилостазол с 18% и 26% съответно, и един от неговите метаболити 29% и 69% съответно.

### Цизаприд

При здрави доброволци едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 32% увеличение на площта под кривата концентрация-време ( $AUC$ ) и до 31% удължаване на времето на полуживот ( $t_{1/2}$ ), но не е наблюдавано значимо увеличаване на максималните плазмени нива на цизаприда. Леко удълженият QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се е увеличил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол (вижте и точка 4.4).

### Варфарин

Клинично проучване показва, че времето за коагулация при пациенти, приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варфарин, не превишава допустимите стойности. Въпреки това, след разрешаването за употреба са наблюдавани изолирани случаи с клинична значимост на повишено ниво на INR. Препоръчва се мониториране на пациентите, които започват или прекратяват едновременен прием на езомепразол по време на лечение с варфарин или други кумаринови производни.

### Клопидогрел

Резултатите от клинични проучвания при здрави индивиди показват фармакокинетично (ФК) и фармакодинамично (ФД) взаимодействие между клопидогрел (в насищаща доза от 300 mg, последвана от 75 mg/дневно) и езомепразол (40 mg перорално, дневно). Експозицията на активния метаболит на клопидогрел е намаляла средно с 40% и като резултат максималното инхибиране на агрегацията на тромбоцитите (IPA) е намаляло средно с 14%.

Когато клопидогрел е даван едновременно с фиксирана комбинация 20 mg езомепразол + 81 mg ASA в проучване при здрави индивиди, експозицията на активния метаболит е намаляла с почти 40%, в сравнение със самостоятелното прилагане на клопидогрел. Все пак максималната степен на инхибиране на тромбоцитната агрегация (ADP-индуцирана) при тези индивиди е била една и съща за групите с клопидогрел и клопидогрел + комбинация (езомепразол + ASA). Нееднозначни са данните, съобщавани от наблюдателни и клинични изследователски проучвания за клиничното значение на това ФК/ФД взаимодействие по отношение на сериозни сърдечносъдови инциденти. Като предпазна мярка, едновременната употреба на клопидогрел трябва да бъде обезкуражавана.





*Изследвани лекарствени продукти, които нямат клинично значимо взаимодействие*

Амоксицилин и хинидин

Доказано е, че езомепразол няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин или хинидин.

Напроксен и рофекоксиб

Не е установено клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на езомепразол и напроксен или езомепразол и рофекоксиб по време на краткосрочни клинични проучвания.

*Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на езомепразол*

Лекарствени продукти, инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибиторът на CYP3A4, кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията на (AUC) на езомепразол. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол повишава AUC<sub>t</sub> на омепразола с 280%. Коригиране на дозата на езомепразол не се налага редовно при тези два случая. Въпреки това, коригиране на дозата следва да се обмисля при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и ако е се налага продължително лечение.

Лекарствени продукти, индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Лекарства, за които е известно, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4, или и двата (като например рифампин и жълт кантарион) могат да предизвикат намаляване на серумните нива на езомепразол, поради повишен метаболизъм на езомепразола.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Клиничните данни за експозиция по време на бременност са недостатъчни. Епидемиологични изследвания с рацемичната смес, омепразол, при голяма експозиция по време на бременност не показват вредни или токсични за ембриона ефекти. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие. Изследвания при животни с рацемичната смес не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Предписването на езомепразол на бременни жени трябва да е предпазливо. Умерено количество данни при бременни жени (между 300-1000 приключили бременности) не показват малформативна или фето/неонатална токсичност на езомепразол. Проучвания при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при хора. Има недостатъчна информация за ефекта на езомепразол върху новородени/кърмачета. Езомепразол не трябва да се използва по време на кърмене.



### Фертилитет

Проучвания при животни с рацемична смес омепразол, давана перорално, не показват ефекти по отношение на фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Езомепразол има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Докладвани са нежелани реакции като замайване (нечести) и замъглено виждане (редки) (вж. точка 4.8). Пациентите, които се повлияват не трябва да шофират и да използват машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщен профил на безопасност

Сред реакциите, докладвани най-често при клинични проучвания (също и при постмаркетинговата употреба) са главоболие, коремна болка, диария и гадене.

В допълнение, профилът на безопасност е сходен за различните форми, терапевтични индикации, възрастови групи и популации пациенти. Не са установени дозозависими нежелани лекарствени реакции.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол и пост-маркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на много чести:  $\geq 1/10$ ; чести: от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечести: от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ; редки: от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ; много редки:  $< 1/10\ 000$ ; с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, тромбоцитопения
	Много редки	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност като треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Периферен едем
	Редки	Хипонатриемия
	С неизвестна честота	Хипомагнезиемия (вж. точка 4.4); тежка хипомагнезиемия може да бъде свързана с хипокалциемия. Хипомагнезиемията може да бъде свързана също с хипокалиемия.
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
	Редки	Раздразнение, обърканост, депресия
	Много редки	Агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Световъртеж, парестезия, сомнолентност
	Редки	Нарушения на вкуса
Нарушения в зрението	Редки	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Редки	Бронхоспазъм
Нарушения на стомашно-чревния тракт	Чести	Абдоминална болка, konstipatsiya, диария, флатуленция, гадене/ повръщане, полипи



		на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
	Нечести	Сухота в устата
	Редки	Стоматит, гастроинтестинална кандидоза
	С неизвестна честота	Микроскопичен колит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени чернодробни ензими
	Редки	Хепатит с или без жълтеница
	Много редки	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
	Редки	Алоpecia, фоточувствителност
	Много редки	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)
	С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Фрактури на бедрената кост, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4)
	Редки	Артралгия, миалгия
	Много редки	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочната система	Много редки	Интерстициален нефрит; при някои пациенти е докладвана едновременна бъбречна недостатъчност.
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Много редки	Гинекомастия
Нарушения от общ характер и нарушения от мястото на приложение	Редки	Отпадналост, повишено потоотделяне

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. Предозиране**

Няма опит с преднамерено отравяне. Симптомите, описани във връзка с 280 mg са гастроинтестинални и симптоми на слабост. Единични дози от 80 mg езомепразол не са довели до някакво събитие. Не е известен специфичен антидот. Езомепразолът се свързва с плазмените протеини в много висока степен и поради това не се отстранява лесно чрез диализа. Като при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и да се прилагат общи поддържащи мерки.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за нарушения, свързани с киселинността, инхибитори на протонната помпа  
АТС код: A02B C05

Езомепразол е S-изомер на омепразол и намалява стомашната киселинна секреция чрез високо прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталната клетка. R- и S-изомерите на омепразол имат подобно фармакодинамично действие.

#### Механизъм на действие

Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на секреторните каналчета на париеталните клетки, където той инхибира ензима  $H^+K^+-ATP$ -аза – основна ензимосигуряваща дейност на протонната помпа и инхибира както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

#### Фармакодинамични ефекти

След перорален прием на 20 mg и 40 mg езомепразол началото на ефекта се наблюдава след един час. При многократно приложение на 20 mg езомепразол веднъж дневно в продължение на 5 дни средната максимална киселинна продукция след стимулиране с пентагастрин е намаляла с 90 % при измерване 6-7 часа след приема в ден пети.

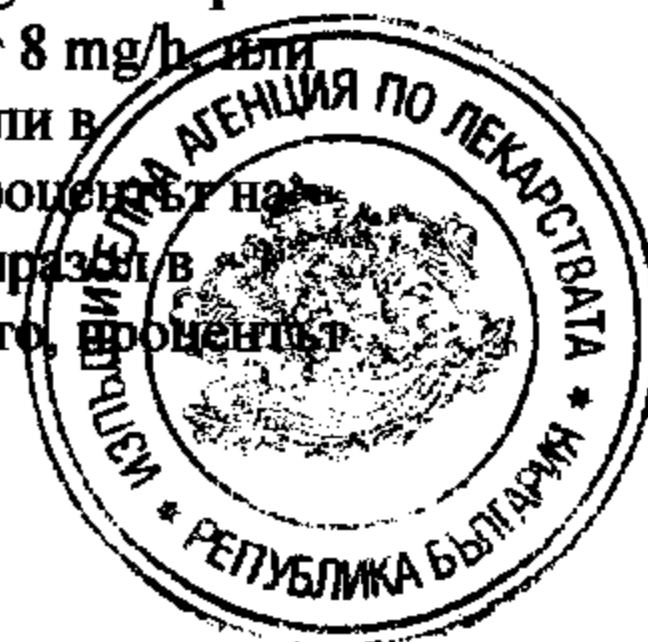
След 5 дни орално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол стомашното рН над 4 е поддържано съответно в продължение на средно време от 13 и 17 часа от 24-часовия период при пациенти с ГЕРБ. Процентът от пациенти на 20 mg езомепразол, които са поддържали стомашното рН над 4 в продължение на най-малко 8, 12 и 16 часа е бил съответно 76%, 54% и 24%. Съответните проценти при езомепразол 40 mg са били 97%, 92% и 56%.

Доказана е връзка между инхибирането на стомашната секреция и експозицията при използване на AUC като референтен показател на плазмената концентрация.

Излекуване на рефлукс-езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след 4 седмици и при 93% след 8 седмици.

Едноседмично лечение с езомепразол 20 mg два пъти дневно и подходящи антибиотици води до успешна ерадикация на *H. pylori* при приблизително 90% от пациентите. След лечение за ерадикация в продължение на една седмица се счита, че няма нужда от последваща монотерапия с антисекреторни лекарства за ефективно лекуване на язва и отстраняване на симптомите при неусложнени дуоденални язви.

В рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, при пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва (Forrest Ia, Ib, IIa или IIb съответно 9%, 43%, 38% и 10%), са били рандомизирани да получат езомепразол инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, пациентите получавали или 80 mg езомепразол като интравенозна инфузия за 30 минути с последваща непрекъснатата инфузия от 8 mg/h или плацебо за 72 часа. След началния период от 72 часа, всички пациенти получавали в продължение на 27 дни 40 mg перорален езомепразол за киселинна супресия. Процентът на поява на повторно кървене след по-малко от 3 дни, бил 5,9% в групата на езомепразол в сравнение с 10,3% в плацебо-групата. На 30-я ден след приключване на лечението, процентът



на поява на повторно кървене в групата на езомепразол спрямо групата на плацебо бил съответно 7,7% спрямо 13,6%.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастринът в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

При деца и възрастни, при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL-клетки, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин. Тези находки не се считат за клинично значими.

По време на продължителното лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на кистозно-дегенеративни промени в стомашните ерозии. Тези промени са физиологично следствие от продължителното инхибиране на киселинната секреция, доброкачествени са и изглежда са обратими.

Намалена стомашна киселинност, дължаща се включително и на инхибиторите на протонната помпа, повишава в стомаха броя на бактериите, нормално присъстващи в стомашно-чревния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск към стомашно-чревни инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter* и също при хоспитализирани пациенти възможно към *Clostridium difficile*.

#### Клинична ефикасност

В две клинични изпитвания в сравнение с ранитидин, езомепразол показва по-добър ефект при лечение на стомашна язва при пациенти, приемащи НСПВЛ, включително COX-2 селективни НСПВЛ.

В две клинични изпитвания в сравнение с плацебо, езомепразол показва по-добър ефект при профилактика на стомашна и дуоденална язва при пациенти на НСПВЛ (на възраст >60 и/или с предишна язва), включително COX-2 селективни НСПВЛ.

#### Педиатрична популация

В проучване при педиатрични пациенти с ГЕРБ (<1 до 17 годишни), получаващи продължително лечение с ИПП, 61% от децата са развили в незначителна степен хиперплазия на ECL клетките, с неизвестно кленечно значение и без развитие на атрофичен гастрит или карциноидни тумори.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Езомепразол е лабилен в кисела среда и поради това се прилага перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули. In vivo превръщането в R-изомер е незначително. Абсорбцията на езомепразол е бърза, като максималните плазмени нива се наблюдават приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след единична доза от 40 mg и повишава до 89% след многократно приложение веднъж дневно. При 20 mg езомепразол съответните стойности са респективно 50% и 68%.



Едновременното приемане с храна може да забави и намали абсорбцията на езомепразола, въпреки че това не оказва значимо влияние на ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

#### Разпределение

Обемът на разпределение в равновесно състояние при здрави лица е приблизително 0,22 l/kg. Езомепразол се свързва с плазмените протеини в 97%.

#### Биотрансформации

Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизма на езомепразол зависи от полиморфния CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил- метаболити на езомепразола. Останалата част зависи от друг специфичен изоензим, CYP3A4, отговорен за образуването на езомепразол сулфон, основен метаболит в плазмата.

#### Елиминиране

Показателите по-долу отразяват предимно фармакокинетиката на лица с функциониращ CYP2C19 ензим, екстензивни метаболитатори.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/h след единична доза и около 9 l/h след многократно приложение. Плазменният полуживот е около 1,3 часа след многократно прилагане веднъж дневно. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите, като няма тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

Главните метаболити на езомепразол нямат ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от пероралната доза на езомепразол се екскретират под формата на метаболити с урината, а остатъкът – с фекалиите. Под 1% от изходното лекарство се открива в урината.

#### Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на езомепразол е изследвана при дози до 40 mg два пъти дневно. Площта под кривата концентрация-време се увеличава при многократно прилагане на езомепразола. Това увеличение зависи от дозата и води до повече от пропорционално на дозата увеличение на AUC след многократно прилагане. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на намаление на метаболизма при първо преминаване и на системния клирънс, вероятно причинени от инхибирането на ензима CYP2C19 от езомепразола и/или неговия сулфонов метаболит.

#### Специални популации пациенти

##### *Слаби метаболитатори*

Приблизително при 2,9±1,5% от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитатори. При тези лица метаболизмът на езомепразол вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата концентрация-време е била приблизително 100% по-голяма при слабите метаболитатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболитатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%.

Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.

##### Пол

След еднократно прилагане на 40 mg езомепразол средната площ под кривата концентрация-време е приблизително 30% по-голяма при жени, отколкото при мъже. Не е установена половна разлика след многократно прилагане веднъж дневно. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.



#### Пациенти с чернодробно увреждане

Метаболизмът на езомепразол при болни с леко до умерено нарушена функция на черния дроб може да бъде влошен. Степента на метаболизирание е намалена при пациентти с тежко увредена чернодробна функция, което води до удвояване на площта под кривата концентрация-време на езомепразол. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg. Езомепразол или главните му метаболити не показват тенденция за акумулиране при приемане веднъж дневно.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с намалена бъбречна функция. Тъй като през бъбреците се извършва екскрецията на метаболитите на езомепразола, но не и елиминирането на изходното съединение, не се очакват промени в метаболизма на езомепразол при пациенти с увредена бъбречна функция.

#### По-възрастни пациенти

Метаболизмът на езомепразол не се променя значително при по-възрастни пациенти (71-80-годишни).

#### Педиатрична популация

*Юноши на възраст между 12 и 18 години:*

След многократен прием на 20 mg и 40 mg езомепразол, общата експозиция (AUC) и времето за достигане на максимална плазмена концентрация ( $t_{max}$ ) при юноши между 12 и 18-годишна възраст са съизмерими със стойностите наблюдавани при възрастни пациенти и при двете дозировки на езомепразол.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При неклинични данни няма основание за специален риск при хора, базирано на неконвенционални проучвания върху фармакологичната безопасност, токсичността след многократно третиране, генотоксичността, карциногенния потенциал, репродуктивната токсичност и развитието. Следните нежелани реакции не са наблюдавани при клинични проучвания, но са установени при животни при нива на експозиция, сходни до клиничните и са с възможна връзка към клиничната употреба:

Изследванията за канцерогенност при плъхове, извършени с рацемична смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъхове се дължат на продължителната изявена хипергастринемия, вследствие на намалена продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Съдържание на капсулата:

Захарни сфери (захароза и царевично нишесте)

Хипромелоза

Диметикон емулсия 35% съдържаща диметикон, пропил-р-хидроксибензоат (E216), метил-р-хидроксибензоат (E218), сорбинова киселина, натриев бензоат, полиетиленгликол, сорбинова монолаурат, октилфенокси-полиетокси-етанол и пропиленгликол

Полисорбат 80

Манитол

Диацилирани моноглицериди



Талк

Кополимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1) дисперсия 30%, съдържаща кополимер на метакрилова киселина и етилакрилат, натриев лаурил сулфат и полисорбат 80

Триетилов цитрат

Стеароил макроголглицериди

Обвивка на капсулата:

Черен железен оксид (E 172)

Шеллак

Жълт железен оксид (E 172)

Титанов диоксид (E 171)

Желатин

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

Блистери:

2 години

Бутилки:

Преди отваряне: 2 години

След отваряне: 3 месеца

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага (бутилка). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага (блистер).

## 6.5 Данни за опаковката

HDPE бутилка, съдържаща десикант силикагел и затворена с бяла PP капачка. Бутилката е запечатана с алуминиева пломба.

Размер на опаковките: 28, 30, 90 или 98 капсули

Блистери от PA-Aluminium-PVC/Алуминиево фолио

Размер на опаковките: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 или 140 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа





#### Приложение чрез сонда

1. Добавете съдържанието на капсулата към приблизително 25 ml или 50 ml вода. (При някои сонди е необходимо дисперсията да бъде в 50 ml вода, за да се предотврати запушване на сондата от гранулите). Разбъркайте.
2. Изтеглете суспензията в спринцовка, като добавите приблизително 5 ml въздух.
3. Незабавно разклатете спринцовката за приблизително 2 минути, за да се диспергират гранулите.
4. Задръжте спринцовката изправена със заострения край нагоре и проверете дали не е запушена.
5. Прикрепете спринцовката към сондата като продължете да я държите в споменатото положение.
6. Разклатете спринцовката и я насочете с върха надолу. Инжектирайте веднага 5-10 ml в сондата. След това извадете спринцовката и я разклатете (спринцовката трябва да се държи със заострения край нагоре, за да се избегне запушване).
7. Обърнете спринцовката със заострения край надолу и веднага инжектирайте още 5-10 ml в сондата. Повтаряйте процедурата докато се изпразни спринцовката.
8. Ако е необходимо да се отбие веществото, което е останало в спринцовката, напълнете я с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете стъпка 6. При някои сонди са необходими 50 ml вода.

#### Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA  
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański  
Полша

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20 mg - 20120357

40 mg - 20120358

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

06.07.2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

20.03.2017

