

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еманера 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Еманера 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Emanera 20 mg gastro-resistant capsules, hard
Emanera 40 mg gastro-resistant capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еманера 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

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

Еманера 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

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

Помощни вещества с известно действие:

	20 mg стомашно- устойчиви твърди капсули	40 mg стомашно- устойчиви твърди капсули
захароза	28,464-32,556 mg	56,928-65,111 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви твърди капсули

20 mg:

Тялото и капачето на капсулата са светло розови. Капсулите съдържат бели до почти бели пелети.

40 mg:

Тялото и капачето на капсулата са почти розови. Капсулите съдържат бели до почти бели пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еманера капсули са показани за лечение на възрастни при:

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

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

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рез. №	20100136/37
Разрешение №	BG/MA/MP-45262-3
Одобрение №	17-04-2019



Пациенти, изискващи продължително лечение с НСПВС:

- заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВС.
- профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВС при рискови пациенти

Поддържане на хемостазата и превенция на повторно кървене при стомашна или дуоденална язва след лечение с инфузионен разтвор

Лечение на синдром на Zollinger Ellison

Еманера стомашно-устойчиви твърди капсули са показани при юноши на възраст над 12 години за:

Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлуксен езофагит
- дългосрочно лечение на пациенти с излекуван езофагит за предотвратяване на повторна поява
- симптоматично лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).

В комбинация с антибиотици при лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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 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. При необходимост пациентите могат да приемат 20 mg веднъж дневно при нужда. При пациенти лекувани с НСПВЛ, при които е налице риск от развитие на стомашна язва и язва на дванадесетопръстника при последващия контрол на симптоматиката не се препоръчва приемане на лекарствения продукт при нужда.

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

- *заздравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori**
- *предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori** 20 mg Еманера с 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин - *два пъти дневно в продължение на 7 дни.*

Пациенти, нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВС

- *Заздравяване на стомашна язва свързана с НСПВС:*



Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 4-8 седмици.

- *Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВС при рискови пациенти:*
20 mg веднъж дневно.

Поддържане на хемостазата и превенция на повторно кървене при стомашна или дуоденална язва след лечение с инфузионен разтвор
40 mg веднъж дневно за 4 седмици след i.v. индуцирана превенция на кървене при пептична язва.

Лечение на синдром на Zollinger Ellison

Препоръчаната първоначална доза е Еманера е 40 mg два пъти дневно. В следствие дозировката трябва да бъде съобразена с индивидуалните нужди и лечението да продължи в зависимост от клиничните показатели. Въз основа на наличните клинични данни по-голяма 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 бъбречно увреждане

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 (виж раздел 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

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 Еманера (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Юноши на възраст над 12 години:

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 постигне като се вземат 20 mg веднъж дневно.

Лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori*

При избора на подходяща комбинирана терапия, трябва да бъдат взети в предвид официалните национални, регионални и локални упътвания относно бактериалната устойчивост.



продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни), и подходящото използване на антибактериални агенти. Лечението трябва да бъде наблюдавано от специалист.

Препоръчителната дозировка е:

Тегло	Дозировка
30-40 kg	Комбинация от два антибиотика: Еманера 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесно тегло се приемат заедно два пъти дневно за една седмица
> 40 kg	Комбинация с два антибиотика: Еманера 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се приемат заедно два пъти дневно за една седмица

Деца под 12 годишна възраст

Еманера не трябва да се прилага при деца под 12 годишна възраст, тъй като няма налични данни.

Начин на приложение

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

При пациенти, които се затрудняват да преглъщат, капсулите могат да се отворят и пелетите да се смесят с половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно-устойчивото покритие може да се разтвори. Водата с пелетите се изпива незабавно или в рамките на 30 минути. Чашата се изплаква с половин чаша вода и съдържанието се изпива. Пелетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

При пациенти, които не могат да поглъщат, капсулите могат да се разтворят във вода и разтворът да се приложи с помощта на назо-гастрална сонда. Важно е да се установи преди употреба дали избраните спринцовка и сонда са подходящи (вж. точка 6.6).

Да не се поглъща капсула десикант, която е поставена в контейнера.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, субституирани бензимидазоли или някоя друга съставка на лекарствения продукт, изброени в точка 6.1.

Езомепразол не трябва да се прилага едновременно с атазанавир и нелфинавир (вж. точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При наличието на каквито и да било обезпокоителни симптоми (напр. значима загуба на тегло, без пациентът да си е поставял за цел редуция на теглото, повтарящо се повръщане, дисфагия хематемезис или мелена) и в случаите, в които се подозира или е диагностицирана стомашна язва, трябва да се изключи наличието на злокачествено заболяване, тъй като лечението с Еманера може да завоалира симптомите и да забави диагнозата.

Продължителна употреба

Пациентите на продължително лечение (особено тези, които получават терапия за повече от 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 съхранява незабавно с лекувания 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 мощен инхибитор на CYP3A4 и това трябва да се вземе предвид, както и противопоказанията и взаимодействията на кларитромицина, когато тройната терапия се прилага при пациенти, които вземат едновременно други лекарства, метаболизиращи се от CYP3A4 като цизаприд.

Стомашно-чревни инфекции

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко покачване на риска от стомашно-чревни инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1).

Абсорбцията на витамин В12

Езомепразол, както всички киселинно-блокиращи лекарства, може да намали абсорбцията на витамин В12 (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да бъде взето под внимание при пациенти, с ниски стойности или при наличие на рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при продължителна терапия.

Хипомагнезиемия

При пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение на най-малко три месеца, а в повечето случаи и на година, има съобщения за тежка хипомагнезиемия. Сериозни прояви на хипомагнезиемия като гадене, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, могат да се проявят, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. При повечето от засегнатите пациенти хипомагнезиемията преминава след прием на магнезиеви добавки и прекратяване на лечението с ИПП.

При пациенти, за които се очаква, че ще бъдат на продължителна терапия, или които приемат ИПП с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), е необходимо медицинските специалисти да вземат под внимание измерването на магнезиевите нива преди започване на лечението с ИПП, както и периодично по време на терапията.

Риск от фрактури

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози продължително време (над 1 година) могат слабо да повишат риска от фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб, предимно при пациенти в напреднала възраст или при наличие на други рискови фактори. Подробни изследвания, показват, че инхибиторите на протонната помпа, могат да повишат общият риск от фрактури с 10-40%. Част от това повишаване може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите, рискови за остеопороза, трябва да получат, според съвременните клинични насоки, адекватен 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 Еманера. 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

Едновременната употреба на езомепразол с атазанавир не е препоръчителна (виж раздел 4.5). Ако се прецени, че комбинирането на атазанавир с инхибитори на протонната помпа е неизбежно, се препоръчва внимателен мониторинг с повишаване на дозата на атазанавир до 100 mg със 100 mg ритонавир, като не бива да се надвишава 20 mg езомепразол.

Езомеразол е CYP2C19 инхибитор. При започващо или при приключващо лечение с езомепразол е необходимо да се има предвид потенциалното взаимодействие с лекарства, метаболизиращи се



от CYP2C19. Наблюдава се взаимодействие между клопидогрел и омепразол (виж точка 4.5). Клиничното значение на тези взаимодействия не е ясно. За да се предотврати това, като предпазна мярка може да се използва комбинация от езомепразол и клопидогрел.

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

Повлияване на лабораторните резултати

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Еманера трябва да се спре временно най-малко за 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.

Еманера съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени заболявания на непоносимост към фруктозата, с малабсорбция на глюкоза-галактоза или недостатъчност на сукраза- изомалтаза не трябва да употребяват това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на езомепразола върху фармакокинетиката на други лекарства

Протеазни инхибитори

Има съобщения за взаимодействие на омепразола с някои протеазни инхибитори. Клиничното значение и механизма на тези докладвани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно pH по време на лечението с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни взаимодействия са чрез инхибирането на CYP 2C19. За понижени серумни нива на атазанавир и нелфинавир е съобщавано при комбинирането с омепразол, като едновременният им прием не се препоръчва. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до значително намаляване на експозицията на атазанавир (приблизително 75% намаление на AUC, C_{max} и C_{min}). Увеличаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) с атазанавир 400 mg / ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до значително намаляване на експозицията на атазанавир с приблизително 30%, сравнено с експозицията наблюдавана при атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg веднъж дневно, без омепразол. Едновременният прием на омепразол (40 mg дневно) намалява средният AUC, C_{max} и C_{min}, на нелфинавир с 36-39 % и средно AUC, C_{max} и C_{min} за фармакологично активният метаболит M8 е намален със 75-92%. Поради сходните фармакологични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременният прием на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4), а едновременният прием на езомепразол и нелфинавир е противопоказан (вж. точка 4.3).

Докладвани са повишени серумни нива (80-100%) на саквинавир (при едновременен прием с ритонавир) по време на лечението със омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg веднъж дневно не е имало ефект върху експозицията на дарунавир (при едновременен прием на ритонавир) и на ампренавир (при едновременен прием на ритонавир). Лечението с езомепразол 20 mg веднъж дневно не е имало ефект върху експозицията на ампренавир (с или без едновременно лечение с ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg веднъж дневно не е имало ефект върху експозицията на лопинавир (при едновременен прием на ритонавир).

Метотрексат



Съобщава се за повишени нива на метотрексат, когато е приеман заедно с инхибитори на протонната помпа. При приложение на високи дози метотрексат може да се обмисли временно прекъсване на езомепразол.

Такролимус

Има съобщения, че едновременното приложение на езомепразол повишава серумните нива на такролимус.

Лекарствени продукти с рН-зависима резорбция

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други инхибитори на протонната помпа може да намали или увеличи резорбцията на лекарства, чиято резорбция е зависима от стомашното рН. Както при употребата на други лекарства, които понижават интрагастриалната киселинност, резорбцията на лекарства като кетоконазол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, докато резорбцията на лекарства като дигоксин може да бъде повишена при лечение с езомепразол. Едновременното приложение на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от десет доброволци). Дигоксинова токсичност е докладвана рядко. Въпреки това, приложението на високи дози дигоксин при пациенти в старческа възраст трябва да се с внимание. При това трябва да се прилага терапевтичен лекарствен мониторинг на дигоксин.

Лекарствени продукти, метаболизиращи чрез 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 може 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 с 15% и 41%, респективно на вориконазол.

Цилостазол

Омепразол, както и езомепразол, действа като инхибитор на CYP2C19. Омепразол, приет в доза от 40 mg при здрави доброволци в кросоувър проучване повишава C_{max} и AUC за цилостазол с 18% и 26%, съответно, и един от неговите активни метаболити с 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 цизаприд. Леко удълженият QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се е увеличил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол (виж и раздел 4.4.).

Варафарин



В рамките на клинично проучване времето за съсирване при пациенти, приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варафарин не превишава допустимите стойности. Въпреки това, след пускане на пазара, са наблюдавани няколко изолирани случая с клинична значимост на повишено ниво на INR. Препоръчва се лекарско наблюдение на пациентите, които започват и прекратяват едновременен прием на езомепразол с варфарин или други кумаринови производни.

Клопидогрел

Резултати от изследвания при здрави доброволци са показали, че фармакокинетични (ФК)/фармакодинамични (ФД) взаимодействия между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg поддържаща дневна доза) и езомепразол (40 mg перорална доза) имат за резултат понижена експозиция на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% и понижено максимално инхибиране (АДФ-индуцирано) на тромбоцитната агрегация средно с 14%.

При изследване при здрави доброволци, когато клопидогрел е приложен заедно с фиксирана дозова комбинация езомепразол 20 mg + ацетилсалицилова киселина 81 mg се наблюдава понижена експозиция на активния метаболит на клопидогрел със средно 40%, спрямо самостоятелно приложение на клопидогрел. Обаче, максималните нива на инхибиция на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация при тези лица е еднаква в групите на клопидогрел и клопидогрел + комбинирания (езомепразол + АСК) продукт, вероятно поради едновременното приложение на ниска доза АСК.

Противоречиви данни от клиничните проучвания на ФК/ФД взаимодействия на езомепразол по отношение на значими сърдечно-съдови инциденти са получени както при обсервационни, така и при клинични проучвания. Като предпазна мярка едновременната употреба на клопидогрел трябва да се избягва.

Изследвани лекарствени продукти без клинично значими взаимодействия

Амоксицилин и хинидин

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

Напроксен или рофекоксиб

Не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на езомепразол и напроксен или на езомепразол и рофекоксиб в рамките на краткосрочни клинични проучвания.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на езомепразол

Лекарствени продукти, които инхибират 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 (AUC) на езомепразола. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4, може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор вориконазол увеличава AUC на езомепразол с 280%. Корекция на дозата на езомепразол не се изисква при тези ситуации. Въпреки това, адаптиране на дозата трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и когато е показано продължително лечение.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и/или CYP3A4

Лекарства, за които се знае, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4, или и двете (като рифампицин или жълт кантарион) могат да доведат до понижени серумни нива на езомепразол чрез засилване на неговият метаболизъм.

Педиатрична популация



Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Клинични данни за експозиция на Еманера по време на бременност са ограничени. Епидемиологични изследвания с рацемичната смес езомепразол при голяма експозиция по време на бременност не показват малформативни или фетотоксични 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 ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Поради това засега е уместно въздържане от употреба на езомепразол при бременни жени.

Ограничено количество данни при бременни жени (между 300-1000 случаи при бременни жени) не показва малформации или фето / неонатална токсичност на езомепразол.

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека. Не е налична достатъчно информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета. Поради това езомепразол не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Проучвания при животни с рацемичната смес езомепразол, прилаган перорално, не показват ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езомепразол има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Докладвани са нежелани лекарствени реакции като световъртеж (нечеста) и замъглено зрение (рядка) (вж. точка 4.8). Ако пациентите се повлияят, те не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Главоболие, болки в корема, диария и гадене са сред тези нежелани лекарствени реакции, които са били най-често при клиничните проучвания (а също и при пост-маркетингова употреба). В допълнение, профилът на безопасност е подобен за различни формулировки, терапевтични показания, възрастови групи и популации от пациенти. Не са наблюдавани 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 от пост-маркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата.

Според честотата нежеланите реакции се делят на:

- много чести ($\geq 1/10$)
- чести ($>1/100$, $<1/10$)
- нечести ($>1/1\ 000$, $<1/100$)
- редки ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)



- много редки <1/10 000, с неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системно-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	левкопения, тромбоцитопения
	Много редки	агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	реакции на свръхчувствителност напр. треска, ангиоедем и анафилактични реакции/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	периферен едем
	Редки	хипонатриемия
	С неизвестна честота	хипомагнезиемия (виж раздел 4.4); тежката хипомагнезиемия може да корелира с хипокалциемия
Психиатрични нарушения	Нечести	инсомния
	Редки	възбуда, безпокойство, депресия
	Много редки	агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести	главоболие
	Нечести	замаяност, парастезия, сънливост
	Редки	нарушения на вкуса
Нарушения на зрението	Редки	замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	вертиго
Респираторни, торакални и медиастенални нарушения	Редки	бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	коремна болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
	Нечести	сухота в устата
	Редки	стоматит, гастроинтестинална кандидоза
	С неизвестна честота	микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	повишаване на чернодробните ензими
	Редки	хепатит с или без жълтеница
	Много редки	чернодробна недостатъчност енцефалопатия при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	дерматит, пруритус, обрив, уртикария
	Редки	алопеция, фоточувствителност
	Много редки	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)
	С неизвестна честота	субакутен кожен лупус еритематозос (Вж. точка 4.4)
Нарушения на мускуло-скелетната	Нечести	фрактури на бедро, китка или гърбначен стълб (виж раздел 4.4)



система и съединителната тъкан	Редки	артралгия, миалгия
	Много редки	мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	интерстициален нефрит, при някои пациенти е докладвана едновременно бъбречна недостатъчност
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Много редки	гинекомастия
Общи нарушения и от мястото на приложението	Редки	неразположение, повишено потене

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

4.9 Предозиране

Има много ограничен опит с преднамерено отравяне. Симптомите описани при прием на 280 mg са стомашно-чревни и симптоми на слабост. Единични дози от 80 mg не са довели до някакво събитие.

Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва с плазмените протеини в много висока степен и поради това не се отстранява лесно чрез диализа. Както 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 киселинно-асоцирани нарушения, инхибитор 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 в париеталните клетки на стомашната лигавица, където той инхибира ензима H⁺,K⁺-АТФ-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 пет дни средната максимална киселинна продукция след стимулиране с пентагастрин е намаляла с 90% при измерване 6-7 часа след приема в ден пети.

След пет дни перорално 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 пациентите, 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%.

Използвайки AUC като заместител на параметър за плазмената концентрация, връзката между инхибирането на киселинната секреция и експозицията е видна.

Излекуване на рефлукс-езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след четири седмици и при 93% след осем 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 излекуване на язва и отстраняване на симптомите при неусложнени дуоденални язви.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва като Forrest Ia, Ib, IIa или IIb (9%, 43%, 38% и 10 % респективно), са били рандомизирани да получават езомепразол инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, в продължение на 72 часа пациентите получавали или 80 mg езомепразол интравенозна инфузия за 30 мин. с последваща непрекъсната инфузия от 8 mg/h, или плацебо. 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 гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на СgА. Повишеното ниво на СgА 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 СgА. Това се прави с цел нивата на СgА, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Както при деца, така и при възрастни при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL (ентерохромафин-подобни клетки), вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин. Счита се, че тези находки нямат клинична значимост.

По време на продължително лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на кистозно-дегенеративни промени в стомашните ерозии. Тези промени са следствие от продължителното инхибиране на киселинната секреция. Засега се счита, че те са доброкачествени.

Понижената стомашната киселинност в резултат от различни въздействия, включително на инхибитори на протонната помпа, води до нарастване на броя на бактериите, нормални обитатели на стомашно-чревния тракт, в стомаха. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter* и, при хоспитализирани пациенти е възможно също *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 НСПВС, включително COX-2 селективни НСПВС.

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

Педиатрична популация

При проучване с педиатрични ГЕРБ пациенти (<1 до 17 годишна възраст) получаващи дълготрайно лечение с ИПП, 61% от децата са развили лека степен на ЕКЛ клетъчна хиперплазия с неизвестна клинична значимост, 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. Превръщането в R-изомер *in vivo* е незначително. Абсорбцията на езомепразола 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 се 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 резорбцията на езомепразола, въпреки че това не оказва значимо влияние на ефекта на езомепразола върху стомашната киселинност.

Разпределение

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

Биотрансформация



Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизма на езомепразола 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, основният метаболит в плазмата.

Елиминиране

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

Тоталният плазмен клирънс е около 17 L/h след единична доза и около 9 L/h след многократно приложение. Плазменият полуживот е около 1,3 ч 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 езомепразол се екскретира като метаболити в урината, а остатъкът - с фекалиите. Под 1% от изходния компонент се открива в урината.

Линейност/нелинейност

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 групи пациенти

Слаби метаболитори

Приблизително при 2.9±1.5% от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитори. При тези лица метаболизмът на езомепразола 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 метаболитори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (силни метаболитори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

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 полова разлика след многократно прилагане веднъж дневно. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

Чернодробно увреждане

Метаболизмът на езомепразол при болни с леко до умерено нарушена функция на черния дроб може да бъде влошен. Степента на метаболизиране е намалена при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, което води до удвояване на площта под кривата концентрация-време на езомепразола. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg.

Езомепразол и главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

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 езомепразола при пациенти с увредена бъбречна функция.

Старческа възраст

Метаболизмът на езомепразол не се променя значимо при лица в напреднала възраст (71-80 години).

Педиатрична популация

Юноши между 12-18 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

Неклинични данни от конвенционални проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на фармакологична безопасност, токсичността след многократно третиране, канцерогенен потенциал, токсичност по отношение на репродуктивност и развитие. Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но идентифицирани при животни при нива на експозиция близки до тези от клинични проучвания и с възможна връзка с клиничното приложение са както следва:

Изследванията за карценогенност при плъхове, извършени с рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL- клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъховете се дължат на продължителната изявена хипергастринемия вследствие на намалената 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

Ядро на капсулата (пелети):

Захароза
Царевично нишесте
Повидон К30
Натриев лаурилсулфат
Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3000
Макрогол 6000
Талк
Тежък магнезиев карбонат
Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1)
Полисорбат 80

Капсулна обвивка:

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

6.2. Несъвместимости



Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистерна опаковка/HDPE контейнер
2 години.

След първоначално отваряне на HDPE контейнер
Продуктът трябва да се използва в рамките на 6 месеца. Съхранявайте контейнера плътно затворен, за да се предпази от влага.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Блистерна опаковка, състояща се от OPA/Alu/PE +DES филм/Alu + PE фолио
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Блистерна опаковка, състояща се от OPA/Alu/PVC/Alu фолио
Да се съхранява под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

HDPE контейнер

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага. За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (OPA-Alu-PE + DES филм/Alu + PE фолио): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 стомашно-устойчиви твърди капсули, в кутия.

Блистерна опаковка, състояща се от (OPA/Alu/PVC/Alu фолио): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 стомашно-устойчиви твърди капсули, в кутия.

HDPE контейнер с PP запушалка и сушител: 98 стомашно-устойчиви твърди капсули, в кутия. Да не се поглъща капсулата със сушител, сложена в контейнера.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

Приложение чрез стомашна сонда

1. Отворете капсулата и изсипете пелетите в подходяща спринцовка и напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и приблизително 5 ml въздух. За някои сонди, е необходима дисперсия в 50 ml вода за предотвратяване на запушване на сондата от пелетите.
2. Незабавно разклатете спринцовката за разпределение на гранулите в суспензия.
3. Задръжте спринцовката изправена със заострения край нагоре и проверете дали не е запушена.
4. Прикрепете спринцовката към сондата като продължете да я държите в същото положение.



5. Разклатете спринцовката и я насочете с върха надолу. Инжектирайте 5-10 ml веднага в сондата. Извадете спринцовката след инжектирането и я разклатете (спринцовката трябва да се държи със заострения край нагоре, за да не се запуши).
6. Обърнете спринцовката със заострения край, сочещ надолу и веднага инжектирайте още 5-10 ml в сондата. Повторете тази процедура докато спринцовката се изпразни.
7. Напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете стъпка 5 ако има нужда да се отмие веществото. За някои сонди са необходими 50 ml вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС

“Беста Мед” ЕООД, ул. Кънчо Скорчев №8, 5350 Грявна, България

9. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100136

20100137

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.03.2010

Дата на последно подновяване: 17.04.2015

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

