

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есмерол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки  
Esmerol 40 mg gastro-resistant tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	23387
Разрешение № .....	01-10-2013
Одобрение № .....	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Есмерол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки:

Една таблетка съдържа 40 mg езомепразол (*esomeprazole*) като езомепразол магнезий.

Помощни вещества с известно действие: лактоза, захароза.

Всяка стомашно-устойчива таблетка Есмерол 40 mg съдържа 64 mg лактоза и 29 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Керемиденочервени на цвят, кръгли със скосени краища, двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис "40" от едната страна на таблетката.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Есмерол стомашно-устойчиви таблетки са показани за:

#### Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- Лечение на ерозивен рефлукс-езофагит
- Продължително лечение на пациенти с излекуван езофагит за профилактика на рецидив
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

#### В комбинация с подходящ антибиотичен режим за ерадикация на *Helicobacter pylori* и

- Заздравяване на дължащи се на *Helicobacter pylori* язви на дуоденума и
- Превенция на рецидив на пептични язви при пациенти с язва предизвикана от *Helicobacter pylori*

#### Пациенти на продължително лечение с НСПВС

- Заздравяване на стомашни язви, дължащи се на лечение с НСПВС
- Превенция на стомашни и дуоденални язви, дължащи се на лечение с НСПВС при пациенти с рискови фактори.

#### Лечение на синдрома на Zollinger-Ellison

Продължително лечение след профилактика на кръвоизлив от стомашна язва  
интравенозно приложен езомепразол



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с негазирана вода. Таблетките не трябва да се дъвчат или разтрошават.

За пациенти със затруднено преглъщане, таблетките може да се разтворят в чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като може да се разтвори предпазната обвивка. Да се разбърква внимателно докато таблетката се разпадне и течността с пелетите да се изпие веднага или в рамките на 30 минути. Чашата трябва да се изплакне с вода и същата да се изпие. Пелетите не трябва да се дъвчат или мачкат.

За пациенти, които не могат да преглъщат, таблетките може да се разтворят в негазирана вода и да се приложат посредством стомашна сонда. От значение е да се провери предварително съвместимостта на избраните сонда и спринцовка. Виж точка 6.6 Инструкции за приготвяне и употреба

### Дозировка

#### Възрастни и юноши на и над 12-годишна възраст

#### **Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)**

- Лечение на ерозивен рефлукс-езофагит  
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.  
При пациенти с персистиращи симптоми или при които езофагитът не е излекуван се препоръчва лечението да продължи за още 4 допълнителни седмици.
- Продължително лечение на пациенти с излекуван езофагит за профилактика на рецидив  
20 mg веднъж дневно.
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)  
20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не може да бъде постигнат контрол на симптомите след 4 седмици, пациентите трябва да преминат допълнителни изследвания. След изчезване на оплакванията, контролът върху симптомите може да се осигури като се използват 20 mg веднъж дневно. При възрастни може да се използва приложение на 20 mg веднъж дневно при необходимост. При пациенти на лечение с НСПВС и рискови фактори за развитие на стомашна или дуоденална язва, по-нататъшния контрол на симптомите с прием "при нужда" не се препоръчва.

#### Възрастни

#### **В комбинация с подходящ антибиотичен режим за ерадикация на *Helicobacter pylori* и**

- Заздравяване на дължащи се на *Helicobacter pylori* язви на дуоденума и
- Превенция на рецидив на пептични язви при пациенти с язва предизвикана от *Helicobacter pylori*  
20 mg стомашно-устойчиви таблетки езомепразол с 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин заедно, два пъти дневно в продължение на 7 дни.

При избор на подходяща комбинирана терапия, трябва да се вземат под внимание официалните национални, регионални и местни указания относно бактериалната резистентност, продължителност на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни) и подходяща употреба на антибактериални средства. Лечението трябва да се контролира от лекар специалист.

#### **Пациенти на продължително лечение с НСПВС**

- Заздравяване на стомашни язви, дължащи се на лечение с НСПВС:



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

- Профилактика на стомашни и дуоденални язви, дължащи се на лечение с НСПВС при пациенти с рискови фактори:  
20 mg веднъж дневно.

**Продължително лечение след профилактика на кръвоизлив от стомашна язва с интравенозно приложен езомепразол**  
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици след интравенозно индуцирана профилактика на повторно кървене от пептични язви.

#### **Лечение на синдром на Zollinger-Ellison**

Препоръчителната начална доза е езомепразол 40 mg таблетки два пъти дневно. След това дозировката трябва да се адаптира индивидуално, а лечението да продължи докато е клинично подходящо. Като се имат предвид наличните клинични данни, по-голяма част от пациентите се поддават на контрол с дози между 80 и 160 mg езомепразол дневно. При дози по-високи от 80 mg дневно, дозата трябва да бъде разделена и приемана два пъти дневно.

#### **Увредена бъбречна функция**

При пациенти с увредена бъбречна функция не се налага адаптиране на дозата. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива пациенти трябва да бъдат лекувани предпазливо (вж. точка 5.2).

#### **Увредена чернодробна функция**

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не трябва да се превишава максимална доза от 20 mg езомепразол (вж. точка 5.2).

#### **Пациенти в старческа възраст**

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### Педиатрични пациенти

#### **Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)**

- За лечение на доказан с ендоскопски метод ерозивен рефлукс-езофагит

Деца с телесно тегло  $\geq 20$  kg: 10 mg или 20 mg веднъж дневно в продължение на 8 седмици (Има налични други продукти, съдържащи езомепразол за лечение с доза от 10 mg).

Есмерол 20 mg стомашно-устойчиви таблетки не трябва да се прилагат при деца с телесно тегло под 20 kg.

Есмерол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки не трябва да се прилагат при деца под 12-годишна възраст, поради липса на данни.

Опитът от лечение с езомепразол при кърмачета < 1 година е ограничен и следователно не се препоръчва употребата му в тази възрастова група (вж. точка 5.1).

#### **Лечение на дуоденална язва, дължаща се на *Helicobacter pylori***

Юноши над 12-годишна възраст

Препоръката за дозиране е:

**Тегло 30-40 kg:** Комбинация на езомепразол 20 mg с два антибиотика: напр. амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесно тегло, прилагани заедно два пъти дневно в продължение на една седмица.

**Тегло > 40 kg:** Комбинация на езомепразол 20 mg с два антибиотика: т.е. амоксицилин и кларитромицин 500 mg, прилагани заедно два пъти дневно в продължение на една седмица.



При избор на подходяща комбинирана терапия, трябва да се вземат под внимание официалните национални, регионални и местни указания относно бактериалната резистентност, продължителност на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни) и подходяща употреба на антибактериални средства. Лечението трябва да се контролира от лекар специалист.

### 4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към езомепразол, субституирани бензимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При наличие на предупредителни симптоми (като съществена непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и при суспектна или диагностицирана стомашна язва, трябва да бъде изключено злокачествено заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да маскира симптомите и да забави поставянето на диагноза.

Пациенти на продължително лечение (особено тези лекувани по-дълго от една година) трябва да бъдат под непосредствено наблюдение.

Пациенти, които се лекуват "при нужда" трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекуващия ги лекар, ако има промяна в характера на симптомите. Когато езомепразол се предписва като терапия "при нужда", трябва да се имат предвид взаимодействията с други лекарствени продукти, поради флукуиращите плазмени концентрации на езомепразол. Вижте точка 4.5.

Когато езомепразол се предписва за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се обсъдят възможните взаимодействия за всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е мощен инхибитор на CYP3A4 и затова когато пациенти, които са на съпътстващо лечение с други активни вещества метаболизирани от CYP 3A4 като цизаприд се обсъжда тройна терапия, трябва да се имат предвид противопоказанията и взаимодействията на кларитромицин.

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

Едновременното приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията от атазанавир и инхибитори на протонната помпа е наложителна, се препоръчва внимателно клинично наблюдение с повишаване дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; дозата на езомепразол не трябва да превишава 20 mg.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или спиране на лечението с езомепразол, трябва да се обсъди потенциала за взаимодействия с лекарства метаболизирани от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничното значение на това взаимодействие е неизвестно. Като предпазна мярка, едновременната употреба на езомепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

#### *Интерференция с лабораторни изследвания*

Повишеното ниво на CgA може да взаимодейства с изследвания за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с езомепразол трябва да бъде временно спряно за най-малко пет дни преди измерване на CgA.

Езомепразол, както всички лекарства блокиращи киселинната секреция, може да намали абсорбцията на витамин B12 (цианкобаламин) вследствие на хипо- или ахлорхидрия.



трябва да се има предвид при пациенти с намалени телесни депа или рискови фактори за понижаване абсорбцията на витамин В12 при продължителна терапия.

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за продължителен период от време (>1 година) може да повишат в умерена степен риска от фрактури на бедрото, китката и гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличието на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат общия риск от фрактура с 10-40%. Частично това повишение може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с актуалните клинични ръководства и да са с адекватен прием на витамин D и калций.

#### *Хипомагнезиемия*

При пациенти лекувани с ИПП като езомепразол в продължение най-малко на три месеца, а в повечето случаи за година, е докладвана тежка хипомагнезиемия. Може да се наблюдават тежки прояви на хипомагнезиемията, като отпадналост, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, но е възможно началото им да е скрито и симптомите да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и спиране на ИПП.

За пациенти, при които се очаква продължително лечение или които приемат ИПП заедно с дигоксин или лекарства, които биха довели до развитието на хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да обсъдят измерване нивата на магнезия преди започване на лечение с ИПП и периодично в хода на лечението.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр-лактазна недостатъчност и глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

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

Проучванията за взаимодействия са проведени само при възрастни.

#### **Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти**

##### *Лекарствени продукти, чиято абсорбция зависи от рН*

Понижаването на стомашната киселинност по време на лечението с езомепразол може да повиши или понижи абсорбцията на лекарствени продукти, ако механизмът им на абсорбиране зависи от стомашната киселинност. Както и при употребата на други инхибитори на киселинната секреция или антиациди, абсорбцията на кетоназол и итраконазол може да бъде намалена, а абсорбцията на дигоксин може да се повиши при лечение с езомепразол. Съпътстващото лечение с омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави индивиди повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от десет пациента). Рядко се съобщава за дигоксинова токсичност. Все пак, когато езомепразол се прилага във високи дози на пациенти в старческа възраст е необходима предпазливост. Трябва да се обърне внимание на терапевтичния лекарствен мониторинг.

Има съобщения, че омепразол взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничното значение и механизмите на тези взаимодействия невинаги са известни. Повишеното стомашно рН по време на лечение с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са посредством инхибиране на СУЕ. С19 атазанавир и нелфинавир са били докладвани понижени серумни нива когато са били прилагани заедно с омепразол и едновременното им приложение не се препоръчва. Едновременно приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир



300 mg/ритонавир 100 mg на здрави доброволци е довело до значително понижение на експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижение на AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$ ). Повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременно приложение на омепразол (20 mg qd) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg на здрави доброволци е довело до понижаване с приблизително 30% на експозицията на атазанавир, в сравнение с експозицията наблюдавана при атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg qd без омепразол 20 mg qd. Съпътстващо приложение на омепразол (40 mg qd) намалява средните AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на нелфинавир с 36-39% и средните AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на фармакологично активния метаболит M8 със 75-92%. За саквинавир (със съпътстващ ритонавир) е било съобщено повишение на серумните нива (80-100%) при съпътстващо лечение с омепразол (40 mg qd). Лечението с омепразол 20 mg qd не е имало ефект върху експозицията на дарунавир (заедно с ритонавир) и ампренавир (с ритонавир). Лечението с езомепразол 20 mg qd не е повлияло експозицията на ампренавир (със или без ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg qd не е оказало влияние върху експозицията на лопинавир (с ритонавир). Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременно приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва, а едновременната употреба на езомепразол и нелфинавир е противопоказана.

#### *Лекарствени продукти метаболизирани от CYP2C19*

Езомепразол инхибира CYP2C19, главният ензим метаболизиращ езомепразол. Затова когато езомепразол се комбинира с други лекарствени продукти метаболизирани от CYP2C19 като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези активни вещества може да бъдат повишени и е необходимо понижение на дозата. Това трябва да се има предвид особено когато езомепразол се предписва като терапия при нужда. Едновременното приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на субстрата на CYP2C19 диазепам. Едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 13% повишение на най-ниските плазмени нива на фенитоин при пациенти с епилепсия. Препоръчва се плазмените концентрации на фенитоин да бъдат мониторираны когато се започва или спира лечение с езомепразол. Омепразол (40 mg веднъж дневно) повишава  $C_{max}$  и AUC на вориконазол (субстрат на CYP2C19) с 15% и съответно с 41%.

Едновременно приложение на 40 mg езомепразол при пациенти, които получават варфарин по време на клинично проучване е показало, че времето на съсирване е било в общоприетите граници. Все пак по време на постмаркетингово наблюдение са били установени няколко случая на повишение на INR с клинично значение. При започване и спиране на съпътстващо лечение с езомепразол по време на лечение с варфарин или други кумаринови производни се препоръчва мониториране.

При здрави доброволци, съпътстващо приложение на 40 mg езомепразол води до 32% повишение на площта под кривата на плазмената концентрация-време (AUC) и 31% удължаване на елиминационния полуживот ( $t_{1/2}$ ), но не и до сигнификантно повишение на пиковите плазмени нива на цизаприд. Лекото удължаване на QT-интервала наблюдавано след приложението на цизаприд самостоятелно, не се удължава допълнително при комбиниране с езомепразол (вж. също точка 4.4).

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

Проучванията оценяващи едновременното приложение на езомепразол и напроксен или рофекоксиб не са открили никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия по време на краткосрочни проучвания.

В едно кръстосано клинично проучване клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневно) е бил прилаган самостоятелно или с омепразол (80 mg заедно с клопидогрел) в продължение на 5 дни. Експозицията на активния метаболит на клопидогрел е била понижена с 46% (Ден 1) и 42% (Ден 5) при едновременно приложение на клопидогрел и омепразол. Средното инхибиране на тромбоцитната агрегация е било намалено с 47% (24-ти час).



(Ден 5) когато клопидогрел и омепразол са били прилагани едновременно. В друго проучване е било установено, че прилагане на клопидогрел и омепразол по различно време не предотвратява взаимодействието им, което вероятно се дължи на инхибиторния ефект на омепразол върху CYP2C19. От наблюдението и клиничните проучвания са били докладвани противоречиви резултати по отношение на клиничното влияние на това PK/PD взаимодействие върху основни сърдечно-съдови събития.

**Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на езомепразол**  
Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибитор на CYP3A4, кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. Съпътстващото приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да доведе повишаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол е повишил AUC на омепразол с 280%. В такива ситуации обикновено не се налага адаптиране на дозата на езомепразол. Все пак, корекция на дозата трябва да се обсъди при пациенти с тежко чернодробно увреждане и ако се налага да се предприеме продължително лечение. Дългосрочното лечение е показано при възрастни и юноши (12 години и по-големи, вж. точка 4.1).

Лекарства, за които е известно, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4 (като рифампицин и жълт кантарион) могат да доведат до понижаване на серумните нива на езомепразол чрез засилване на метаболизма на езомепразол.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### **Бременност**

Клиничните данни от експозиция на езомепразол при бременни жени са недостатъчни. Данните за голям брой бременности получени от епидемиологични проучвания не са показали поява на малформации, нито фетотоксични ефекти за рацемичната смес, омепразол. Проучванията при животни проведени с езомепразол не са показали директни или индиректни неблагоприятни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие (вж. точка 5.3). Проучванията при животни с рацемичната смес не са показали директни или индиректни неблагоприятни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Когато се предписва на бременни жени е необходима предпазливост.

##### **Кърмене**

Не е известно дали езомепразол се екскретира в човешката кърма. Не са провеждани проучвания при кърмещи жени. Поради това езомепразол не трябва да се прилага по време на кърмене.

##### **Фертилитет**

Няма данни за ефекта на езомепразол върху фертилитета при хора. Установено е, че омепразол няма ефект върху фертилитета в проучвания при животни (вж. точка 5.3).

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

Езомепразол не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

От клинични проучвания, програми с приложение на езомепразол и постмаркетинговият опит са били идентифицирани следните нежелани лекарствени реакции. За нито една от тях не е било доказано, че е дозозависима. Класифицирани са по честота (чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечести  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ; редки  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ; много редки  $< 1/10\ 000$ ).

##### **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 оток

Редки: Хипонатриемия

С неизвестна честота: Хипомагнезиемия (вж. точка 4.4)

#### **Психиатрични нарушения**

Нечести: Безсъние

Редки: Възбуда, обърканост, депресия

Много редки: Агресия, халюцинации

#### **Нарушения на нервната система**

Чести: Главоболие

Нечести: Замаяност, парестезия, сомнолентност

Редки: Нарушения на вкуса

#### **Нарушения на очите**

Редки: Замъглено виждане

#### **Нарушения на ухото и лабиринта**

Нечести: Вертиго

#### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Редки: Бронхоспазъм

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Чести: Коремна болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане

Нечести: Сухота в устата

Редки: Стоматит, стомашно-чревна кандидоза

#### **Хепатобилиарни нарушения**

Нечести: Повишени стойности на чернодробните ензими

Редки: Хепатит със или без жълтеница

Много редки: Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване.

#### **Нарушения на кожата и подкожните тъкани**

Нечести: Дерматит, пруритус, обрив, уртикария

Редки: Алоpecia, фоточувствителност

Много редки: Еритема мултиформе, синдром на Sevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)

#### **Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан**

Нечести: Фрактури на бедрото, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4).

Редки: Артралгия, миалгия

Много редки: Мускулна слабост

#### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Много редки: Интерстициален нефрит

#### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

Много редки: Гинекомастия





## **Общи нарушения и ефекти на мястото на производство**

Редки: Отпадналост, повишено изпотяване

### **4.9 Предозиране**

Опитът с преднамерено предозиране е много ограничен. Симптомите, които са били описани при прилагане на 280 mg са били от страна на стомашно-чревния тракт и слабост. Еднократна доза от 80 mg не е имала прояви. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва в голяма степен с плазмените протеини, поради което не подлежи на диализа. Както и при други случаи на предозиране, лечението трябва да включва симптоматични и общо поддържащи средства.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: инхибитори на протонната помпа; АТС код: A02B C05

Езомепразол е S-изомер на омепразол и понижава секрецията на киселина в стомаха посредством специфичен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на киселинната помпа в париеталните клетки. R- и S-изомерите на омепразол имат сходна фармакодинамична активност.

#### **Място и механизъм на действие**

Езомепразол е слаба база и се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на секреторните каналикули на париеталните клетки, където инхибира ензима  $H^+K^+-ATPase$  – киселинна помпа и инхибира базалната и стимулираната секреция на киселина.

#### **Ефект върху стомашната киселинна секреция**

След перорално приложение на езомепразол 20 и 40 mg, началото на ефекта настъпва в рамките на един час. След повторно приложение на 20 mg езомепразол веднъж дневно в продължение на пет дни, средното пиково ниво на киселинност след стимулация с пентагастрин е било понижено с 90%, при измерване 6-7 часа след приложението на петия ден.

След петдневно перорално приложение на 20 mg или 40 mg езомепразол,  $pH > 4$  в стомаха е било поддържано в продължение на 13 часа и 17 часа респективно от 24 часа при пациенти с ГЕРБ и клинично изявиени симптоми. Пациентите, поддържащи стомашно  $pH$  над 4 най-малко за 8, 12 и 16 часа с езомепразол 20 mg са били съответно 76%, 54% и 24%. Съответните цифри за езомепразол 40 mg са 97%, 92% и 56%.

Използвайки AUC като заместител на плазмената концентрация е била установена връзката между инхибиране на киселинната секреция и експозицията.

#### **Терапевтични ефекти на инхибиране на киселинната секреция**

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

Едноседмично лечение с езомепразол 20 mg два пъти дневно и подходяща антибиотична комбинация води до успешна ерадикация на *Helicobacter pylori* при около 90% от пациентите.

След едноседмичното ерадиращо лечение на неусложнени дуоденални язви, не е необходимо прилагане на последваща монотерапия с антисекреторни лекарствени продукти за ефективно заздравяване на язвата и изчезване на симптомите.



В едно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване, пациенти с ендоскопски доказана пептична язва и кръвоизлив характеризирани като Forrest Ia, Ib, IIa или IIb (9%, 43%, 38% и 10%) са били рандомизирани да получават езомепразол, инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза пациентите са получили или 80 mg езомепразол като интравенозна инфузия за 30 минути, последван от продължителна инфузия на 8 Mg за 1 час, или плацебо в продължение на 72 часа. След първоначалния 72-часов период, всички пациенти получили открито 40 mg перорален езомепразол в продължение на 27 дни, с цел потискане на киселинната секреция. Честотата на повторен кръвоизлив през първите 3 дни е била 5,9% в групата с езомепразол, в сравнение с 10,3% за групата с плацебо. На 30-тия ден след лечението, честотата на рецидив сред пациентите лекувани с езомепразол спрямо плацебо е била 7,7% спрямо 13,6%.

#### **Други ефекти, дължащи се на инхибиране на киселинната секреция**

По време на лечението с антисекреторни лекарствени продукти, в отговор на намалената киселинна секреция се повишава серумният гастрин.

При някои пациенти след продължително лечение с езомепразол, е било наблюдавано повишение на ECL клетките, вероятно свързано с повишените серумни нива на гастрин.

По време на продължително лечение с антисекреторни лекарствени продукти е било съобщено, че е наблюдавана в известна степен повишена честота на стомашните glandуларни кисти. Тези промени са физиологично следствие на изразеното инхибиране на киселинната секреция, те са доброкачествени и обикновено обратими.

Намалената стомашна киселинност, поради каквито и да е причини, включително инхибитори на протонната помпа, повишава броя на нормално намиращите се в стомашно-чревния тракт бактерии в стомаха. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции като *Salmonella* и *Campilobacter*.

В две проучвания с активен компаратор ранитидин, езомепразол таблетки е показал по-добър ефект в излекуването на стомашни язви при пациенти, които използват НСПВС, включително COX2-селективни НСПВС.

В две плацебо контролирани проучвания, таблетките езомепразол са показали по-добър ефект по отношение профилактиката на стомашни и дуоденални язви при пациенти, които използват НСПВС (на възраст над 60 години и/или предшестваща язва), включително COX2-селективни НСПВС.

#### **Педиатрични пациенти**

Ефикасността и безопасността при пациенти с признаци и симптоми на ГЕРБ са били оценени в едно плацебо контролирано проучване (98 пациенти на възраст от 1 до 11 месеца). Езомепразол 1 mg/kg телесно тегло веднъж дневно е бил прилаган в продължение на 2 седмици (открита фаза), а 80 пациенти са били включени за още четири седмици (двойно сляпа фаза за спиране на лечението). Не са били установени значими различия между езомепразол и плацебо по отношение на първичната крайна точка – време до спиране на лечението поради влошаване на симптомите.

В едно плацебо контролирано проучване (52 пациенти на възраст < 1 месец) са били оценени безопасността и ефикасността при пациенти със симптоми на ГЕРБ. Езомепразол в доза 0,5 mg/kg телесно тегло веднъж дневно е бил прилаган в продължение на най-малко 10 дни. Не са били установени съществени различия между езомепразол и плацебо по отношение на първичната крайна точка, промяна в честотата на симптомите на ГЕРБ в сравнение с изходния резултат. Резултатите от педиатричните проучвания допълнително са показали че 0,5 mg/kg и 1 mg/kg телесно тегло езомепразол при пациенти <1-месечна възраст и бебета на възраст от до 12 месеца съответно, понижава средния процент на времето с интраезофагеално рН < 4.



Профилът на безопасност изглежда е сходен с този наблюдаван при възрастни.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция и разпределение

Езомепразол е киселинно лабилен и се прилага перорално като ентеро-обвити гранули. *In vivo* превръщането му в R-изомер е незначително. Абсорбцията на езомепразол е бърза с пикови плазмени нива наблюдавани приблизително 1-2 часа след дозата. Абсолютната бионаличност е 64% след еднократна доза от 40 mg и се повишава до 89% след повторно веднъж дневно приложение. За езомепразол 20 mg съответстващите стойности са 50% и 68%. Истинският обем на разпределение в стационарно състояние при здрави индивиди е приблизително 0,22 l/kg телесно тегло. Езомепразол се свързва в 97% с плазмените протеини.

Приемът на храна забавя и намалява абсорбцията на езомепразол, макар че това няма значимо влияние върху ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

### Метаболизъм и екскреция

Езомепразол се метаболизира напълно от цитохром P450 системата (CYP). Метаболизмът на езомепразол в най-голяма степен зависи от полиморфен CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметилов метаболит на езомепразол. Останалата част зависи от друга специфична изоформа CYP3A4, отговорна за образуването на езомепразол сулфон, основен метаболит в плазмата.

Показателите по-долу отразяват предимно фармакокинетиката при индивиди с функциониращ CYP2C19, наречени екстензивни метаболитатори.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/h след еднократна доза и около 9 l/h след повторно приложение. Плазменият елиминационен полуживот е около 1,3 часа след повторно веднъж дневно приложение. Фармакокинетиката на езомепразол е била проучвана при дози до 40 mg два пъти дневно. Площта под кривата на плазмената концентрация се повишава при повторно приложение на езомепразол. Това повишение е дозозависимо и води до дозопропорционално повишение на AUC след повторно приложение. Зависимостта от дозата и времето се дължат на намаление на метаболизма при първо преминаване (*first pass*) и системен клирънс, вероятно предизвикан от инхибиране на CYP2C19 от езомепразол и/или неговия сулфонов метаболит. Между отделните дози, езомепразол се елиминира напълно от плазмата, без тенденция за кумулиране при приложение веднъж дневно.

Основните метаболити на езомепразол нямат ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от перорална доза езомепразол се екскретира като метаболити в урината, а останалото количество във фецеса. По-малко от 1% от изходното вещество се намират в урината.

### Специални групи пациенти

Приблизително  $2,9 \pm 1,5\%$  от хората не притежават функциониращ ензим CYP2C19 и се наричат слаби метаболитатори. При тези хора метаболизмът на езомепразол вероятно се катализира от CYP3A4. След повторно "веднъж дневно" приложение на 40 mg езомепразол, средната стойност на площта под кривата концентрация-време е била приблизително 100% по-висока, при слаби метаболитатори, отколкото при индивиди с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболитатори). Средните пикови плазмени концентрации са били по-високи около 60%. Тези факти нямат значение за дозировката на езомепразол.



Метаболизмът на езомепразол не се променя съществено при пациенти в старческа възраст (71-80 години).

След еднократна доза от 40 mg езомепразол, средната стойност на площта под кривата на концентрация-време е приблизително 30% по-висока при жени, отколкото при мъжете. След многократно приложение не са били наблюдавани полови различия. Тези факти нямат влияние върху дозировката на езомепразол.

### **Нарушена органна функция**

Метаболизмът на езомепразол при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция може да е нарушен. Скоростта на метаболизъм е намалена при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция и води до удвояване на площта под кривата на плазмена концентрация-време на езомепразол. Затова при пациенти с тежка дисфункция, максималната доза от 20 mg не трябва да се превишава. Езомепразол или неговите основни метаболити не показват тенденция към кумулиране при приложение веднъж дневно.

При пациенти с намалена бъбречна функция не са били провеждани проучвания. Тъй като през бъбреците се елиминират метаболитите на езомепразол, но не и изходното вещество, не се очаква метаболизмът на езомепразол да се промени при пациенти с увредена бъбречна функция.

### **Педиатрична популация**

#### **Деца 1–11 години**

След многократно приложение на 10 mg езомепразол, общата експозиция (AUC) е била сходна във възрастовия диапазон от 1 до 11 години, както и експозицията наблюдавана с доза от 20 mg при юноши и възрастни. Дозата от 20 mg е довела до по-висока експозиция при деца на възраст 6 до 11 години в сравнение със същата доза при юноши и възрастни пациенти.

#### **Юноши 12 – 18 години**

След многократно приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол, тоталната експозиция (AUC) и времето за достигане на максималната плазмена концентрация на лекарството ( $t_{max}$ ) при юноши от 12 до 18 години са били сходни с тези при възрастни и за двете дози езомепразол.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Данните от неклинични свързващи проучвания не са показали особен риск за хора на базата на конвенционални проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност. Потенциалните ефекти на езомепразол върху фертилитета и репродуктивните възможности са били оценени като са използвани проучвания с омепразол. Било е установено, че омепразол в перорални дози до 138 езомепразол mg/kg телесно тегло/дневно при плъхове (което е около 9 кратно по-високо от максималната допустима доза) няма ефект върху репродуктивните възможности на животните. Проучванията за канцерогенност при плъхове проведени с рацемична смес са показали стомашна ECL-клетъчна хиперплазия и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъхове са резултат от продължителна изразена хипергастринемия, вторична на намалената продукция на стомашна киселина и е била наблюдавана след продължително лечение на плъхове с инхибитори на секрецията на стомашна киселина.

Неклиничните данни не са показали особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и



репродуктивна токсичност. Проучванията за канцерогенност при плъхове с рацемична смес са показали хиперплазия на стомашните ECL клетки и карциноиди. Тези ефекти в стомаха на плъхове са резултат на трайно проявена хипергастринемия, вторично след намалената продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително лечение на плъхове с инхибитори на секрецията на стомашната киселина.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

микrokристална целулоза  
талк  
лактоза монохидрат  
царевично нишесте  
макрогол 8 000  
метакрилатна киселина-етил акрилатен кополимер (1:1)  
натриев лаурилсулфат  
полисорбат 80  
коповидон  
кросповидон тип А  
захарни сфери (захароза и царевично нишесте)  
повидон  
хипромелоза  
магнезиев оксид, лек  
магнезиев стеарат  
диетил фталат  
силициев диоксид колоиден, безводен  
титанов диоксид(E171)  
етилцелулоза  
червен железен оксид (E172)  
Опакод-S-1-17823 черно мастило, съдържащо черен железен оксид (E172), шеллак,  
пропиленгликол и амониев хидроксид.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

Блистери и бутилки от HDPE  
2 години

Бутилки от HDPE  
Срок на годност след първо отваряне: 100 дни

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Алуминий/Алуминиеви блистери.



Бутилки от HDPE с бели PP капачки с индукционно запечатани запушалки и сушител (силикагел).

Блистери: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 и 100 x 1 таблетки

Бутилки: 100, 150 таблетки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа (ако е подходящо)**

Неизползвания продукт или отпадъчни материали трябва да се унищожи в съответствие с местните изисквания.

Приложение през стомашна сонда

1. Поставете таблетката в подходяща спринцовка и напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и приблизително 5 ml въздух. За някои сонди е необходимо да се разтвори с 50 ml вода, за да се предотврати слепване на пелетите по сондата.
2. Разклатете спринцовката веднага за около 2 минути, за да разпределите таблетката.
3. Задръжте спринцовката с върха нагоре и проверете дали не е блокирана.
4. Поставете спринцовката на сондата, докато поддържате изправеното ѝ положение.
5. Разклатете спринцовката и я обърнете, докато върха ѝ застане надолу. Незабавно инжектирайте 5-10 ml в сондата. Обърнете спринцовката след инжекцията и разклатете (спринцовката трябва да се държи с върха нагоре, за да се избегне запушването).
6. Обърнете спринцовката с върха 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 е необходимо да промиете остатъка в нея. За някои сонди се налага да се използват 50 ml.

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

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н. В. Гогол № 15, ет. 1  
1124 София  
България

#### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20110680

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

10.11.2011

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

