

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexium 40 mg Powder for solution for injection/infusion

Нексиум 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
№	4664
Дата	10.04.09
Одобрено:	22/16.09.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа езомепразол (*esomeprazole*) 40 mg (като натриева сол).

За помощните вещества виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Бяла до кремава порьозна маса или прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Nexium прах за инжекционен и инфузионен разтвор е показан като алтернатива на перорална терапия, когато не е препоръчителен прием през устата:

- за лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест при пациенти с езофагит и/или тежки симптоми на рефлукс.
- за заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВЛ.
- профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти.

4.2 Дозировка и метод на приложение

Пациентите, които не могат да приемат перорално лечение, може да се лекуват парентерално с 20-40 mg веднъж дневно. Пациентите с рефлукс-езофагит трябва да се лекуват с 40 mg веднъж дневно. Болни, лекувани симптоматично за рефлуксна болест, трябва да се лекуват с 20 mg веднъж дневно.

Обичайната доза за заздравяване на стомашна язва свързана с терапия с НСПВЛ е 20 mg веднъж дневно. При профилактика на стомашна и дуоденална язва, свързани с приложение на НСПВЛ, рисковите пациенти трябва да бъдат лекувани с 20 mg веднъж дневно.

Обикновено продължителността на интравенозната терапия е кратка, като трябва да се премине към перорално лечение колкото е възможно по-скоро.

Метод на приложение



Инжекции

Доза от 40 mg

Приготвеният разтвор трябва да се инжектира интравенозно в продължение на най-малко 3 минути.

Доза от 20 mg

Половината от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инжекция в продължение на приблизително 3 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

Инфузия

Доза от 40 mg

Приготвеният разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути.

Доза от 20 mg

Половината от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

Деца и юноши

Nexium не трябва да се използва при деца, тъй като няма налични данни.

Увредена бъбречна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничен опит с пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива болни трябва да се лекуват предпазливо (виж раздел 5.2).

Увредена чернодробна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При болни с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надхвърля максимална дневна доза от 20 mg Nexium. (Виж раздел 5.2).

Пациенти в напреднала възраст

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

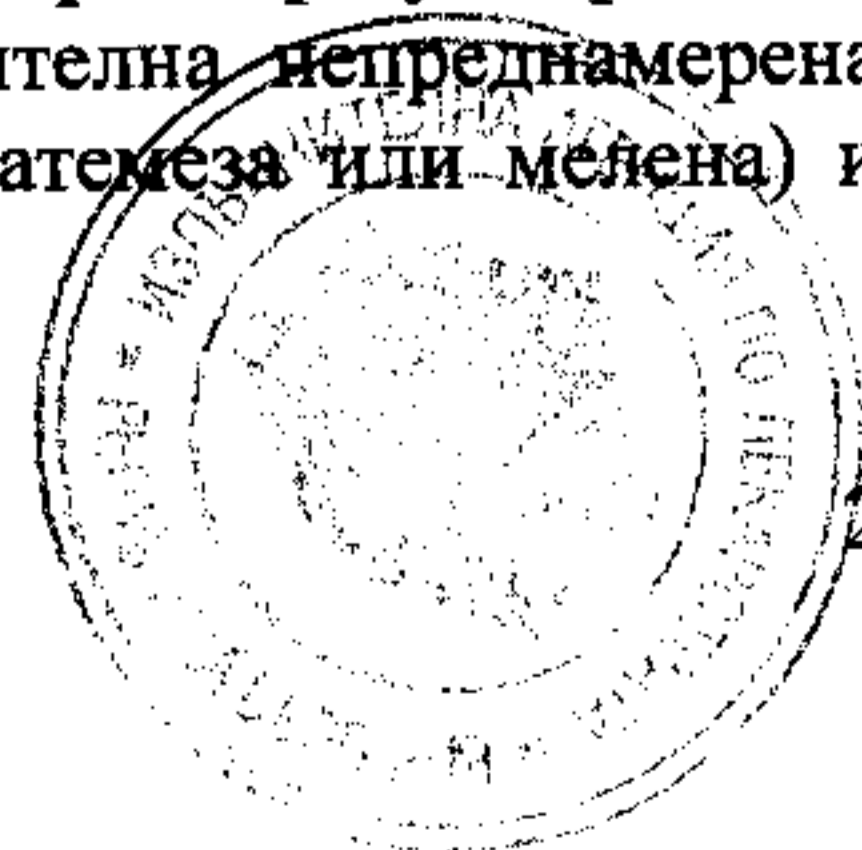
4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към езомепразол, други субституирани бензимидазоли или някоя друга съставка на този лекарствен продукт.

Подобно на други инхибитори на протонната помпа езомепразол не трябва да се прилага с атазанавир (вж. Раздел 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При наличие на някакъв тревожен симптом (напр. значителна ~~непреднамерена~~ загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и



когато се подозира или е констатирана стомашна язва, трябва да се изключи злокачественост, тъй като лечението с Nexium може да облекчи симптомите и да забави диагностицирането.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарства

Намалената интрагастрална киселинност по време на лечение с Nexium може да увеличи или намали резорбцията на лекарства, ако механизмът на резорбция се повлиява от стомашната киселинност. Както и при употребата на други инхибитори на киселинната секреция или антиациди, резорбцията на кетоназол и итраконазол може да бъде намалена при лечение с Nexium.

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразол. 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. Едновременното перорално приложение на 30 мг езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на диазепам, субстрат на CYP2C19. Едновременното перорално приложение на 40 мг езомепразол и фенитоин 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.

Едновременното перорално приложение на 40 mg esomeprazole на пациенти, лекувани с варфарин, по време на клиничните изпитвания е показало, че времето на кръвосъсирване е било в приетите граници. При постмаркетинговото наблюдение с перорално приет esomeprazole обаче са съобщени няколко изолирани случая с клинически значимо повишение на INR по време на едновременно лечение. Препоръчва се мониториране в началото и края на едновременно лечение с варфарин или други кумаринови производни..

При здрави доброволци едновременното приложение на 40 мг езомепразол и цизаприд е довело до 32% увеличение на площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и до 31% удължаване на плазмения 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 удължил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол.

Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци понижава значително експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижена AUC, C_{max} и C_{min}). Увеличението на дозировката на атазанавир до 400 mg не компенсирва влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Инхибиторите на протонната помпа,



включително езомепразол не трябва да се прилагат едновременно с атазанавир (вж. Раздел 4.3).

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

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на езомепразол

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното перорално приложение на езомепразол и кларитромицин (500 мг два пъти дневно), инхибитор на CYP3A4, е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4, като вориконазол, може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. Въпреки това, не се налага коригиране на дозата на езомепразол и в двата случая.

4.6 Бременност и кърмене

Данните за експозиция на езомепразол по време на бременност са ограничени. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни увреждащи 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. Трябва да се внимава, когато Nexium се предписва на бременни жени.

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека. Не са провеждани проучвания при кърмачки. Поради това Nexium не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Nexium да повлияе способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са били идентифицирани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол, прилаган перорално или интравенозно, и по време на перорално приложение през постмаркетинговия период. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на (чести $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; редки $> 1/10\ 000$, $< 1/1000$; много редки $< 1/10\ 000$).

Нарушения в кръвта и лимфната система

Редки: Левкопения, тромбоцитопения

Много редки: Агранулоцитоза, панцитопения



Нарушения на имунната система

Редки: Свръхчувствителност напр. треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок

Метаболизъм и храносмилателна система

Нечести: периферен оток

Редки: хипонатремия

Психиатрични нарушения

Нечести: Инсомния

Редки: Раздразнение, обърканост, депресия

Много редки: Агресия, халюцинации

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие

Нечести: Световъртеж, парастезия, сомнолентност

Редки: Нарушения на вкуса

Нарушения в зрението

Нечести: Замъглено зрение

Нарушения на слуха и вестибуларни разстройства

Нечести: Вертиго

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Редки: Бронхоспазъм

Нарушения на гастроинтестиналния тракт

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

Нечести: Сухота в устата

Редки: Стоматит, гастроинтестинална кандидоза

Чернодробни нарушения

Нечести: Повишени чернодробни ензими

Редки: Хепатит със или без жълтеница

Много редки: Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с анамнеза за предишно чернодробно заболяване

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария

Редки: Алопеция, фоточувствителност

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

Мускулоскелетни, нарушения на съединителната тъкан и костите

Редки: Артралгия, миалгия



Много редки: Мускулна слабост

Нарушения на бъбреците и пикочната система

Много редки: Интерстициален нефрит

Репродуктивна система

Много редки: Гинекомастия

Нарушения от общ характер и нарушения в мястото на приложение

Редки: отпадналост, повишено потоотделяне

В отделни случаи се съобщава за необратимо увреждане на зрението при критично болни пациенти, които са получавали рацемата омепразол под формата на интравенозна инжекция, особено при високи дози, но не е установено причинно-следствена връзка.

4.9 Предозиране

Понастоящем опитът с преднамерено отравяне е много ограничен. Симптомите, описани във връзка с перорална доза от 280 mg, са били от страна на стомашно-чревния тракт и симптоми на слабост. Еднократни перорални дози от 80 mg езомепразол и интравенозно приложение на 100 mg не са довели до никакви събития. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва с плазмените протеини във 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

Фармако-терапевтична група: Инхибитор на протонната помпа

АТС код: A02B C05

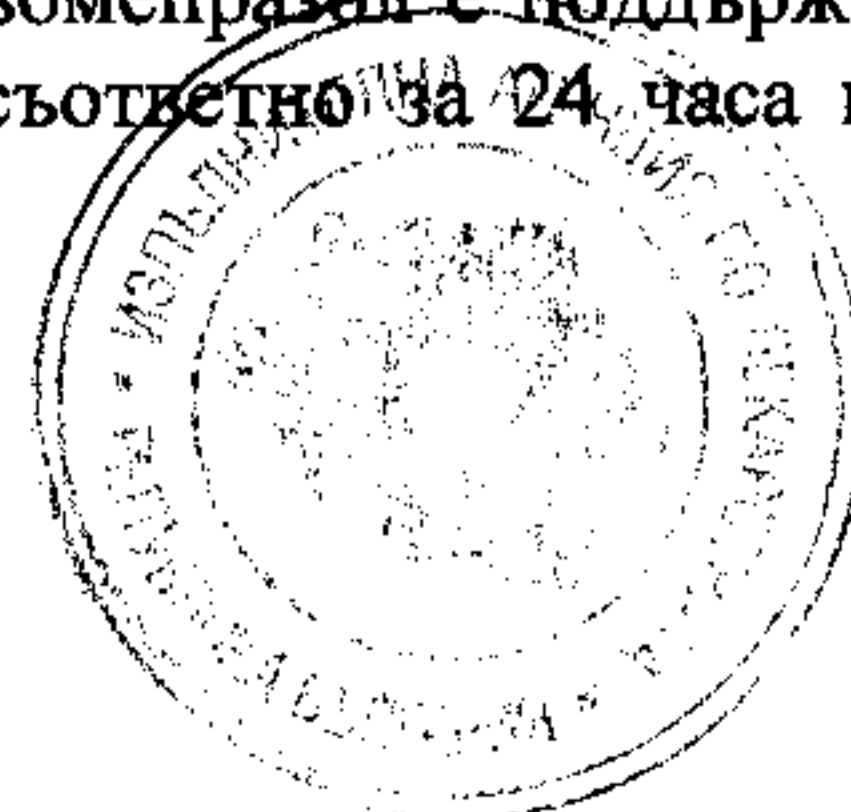
Езомепразол е S-изомер на омепразол и намалява стомашната киселинна секреция чрез специфичен прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на киселинната помпа в париеталната клетка. R- и S-изомерите на омепразола имат подобно фармакодинамично действие.

Място и механизъм на действие

Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на секреторните каналчета в париеталната клетка, където той инхибира ензима H^+,K^+ -АТФ-аза – киселинната помпа и инхибира както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

Ефект върху стомашната киселинна секреция

След пет дни перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол е поддържано стомашно рН над 4 за средно време от 13 и 17 часа, съответно за 24 часа при



пациенти с ГЕРБ. Ефектът е подобен, независимо дали езомепразол се прилага перорално или интравенозно.

Доказана е връзка между инхибирането на киселинната секреция и експозицията след перорално приложение на езомепразол при използване на AUC като сурогатен показател за плазмената концентрация.

Терапевтични ефекти от инхибирането на киселинността

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

Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция

По време на лечение с антисекреторни лекарства серумният гастрин се увеличава в отговор на намалената стомашна киселинна секреция.

При някои пациенти при продължително перорално лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL клетки, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин.

По време на продължително перорално лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на стомашни жлезисти кисти. Тези промени са физиологично следствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, те са доброкачествени и вероятно са обратими.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

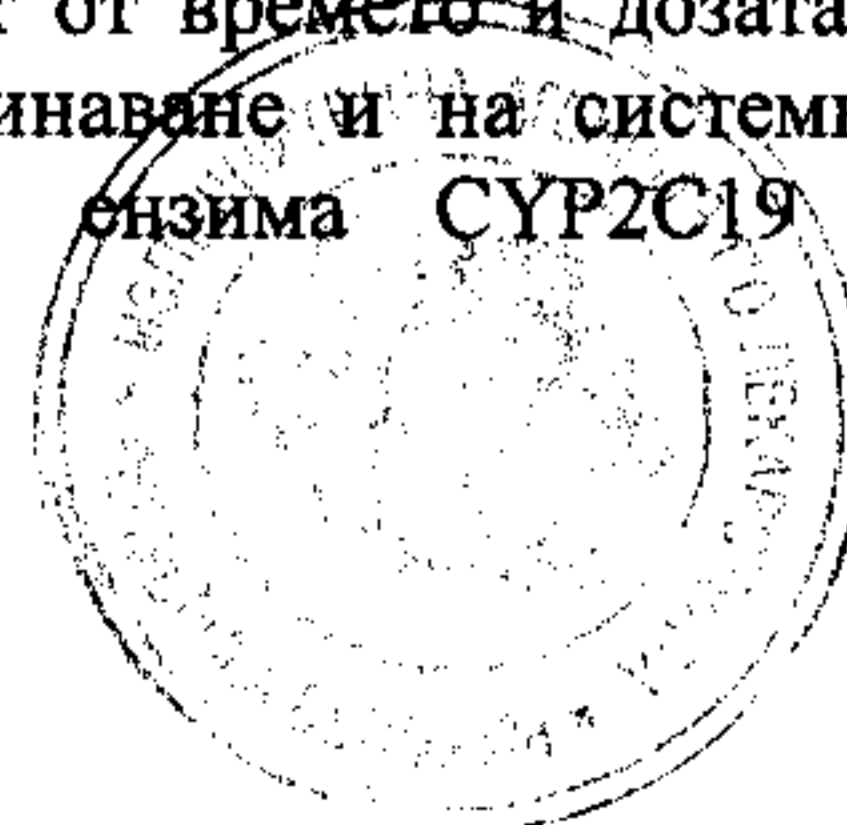
Видимият обем на разпределение в равновесно състояние при здрави лица е приблизително 0.22 л/кг телесно тегло. Езомепразолът се свързва с плазмените протеини в 97%.

Метаболизъм и екскреция

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.

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

Тоталният плазмен клирънс е около 17 L/h след единична доза и около 9 L/h след многократно приложение. Елиминационният полуживот е около 1.3 ч след многократно прилагане веднъж дневно. Площта под кривата плазмена концентрация – време (AUC) се увеличава при многократно прилагане на езомепразола. Това увеличение зависи от дозата и води до нелинейна зависимост доза-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. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите, като няма тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

След многократно приложение на 40 mg под формата на интравенозни инжекции средната максимална плазмена концентрация е приблизително 13.6 $\mu\text{mol/L}$. След перорално приложение на съответстващи дози средната максимална плазмена концентрация е приблизително 4.6 $\mu\text{mol/L}$. По-малко увеличение на общата експозиция (от приблизително 30%) може да се наблюдава след интравенозно приложение в сравнение с пероралното приложение.

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.

Специални групи пациенти

Приблизително при 1-2% от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитатори. При тези лица метаболизмът на езомепразола вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно перорално прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната обща експозиция 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%. Подобни разлики са били наблюдавани при интравенозно приложение на езомепразол.

Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

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

След еднократно перорално прилагане на 40 mg езомепразол средната обща експозиция е приблизително 30% по-голяма при жени, отколкото при мъже. Не е установена полова разлика след многократно прилагане веднъж дневно. Подобни разлики са били наблюдавани при интравенозно приложение на езомепразол.

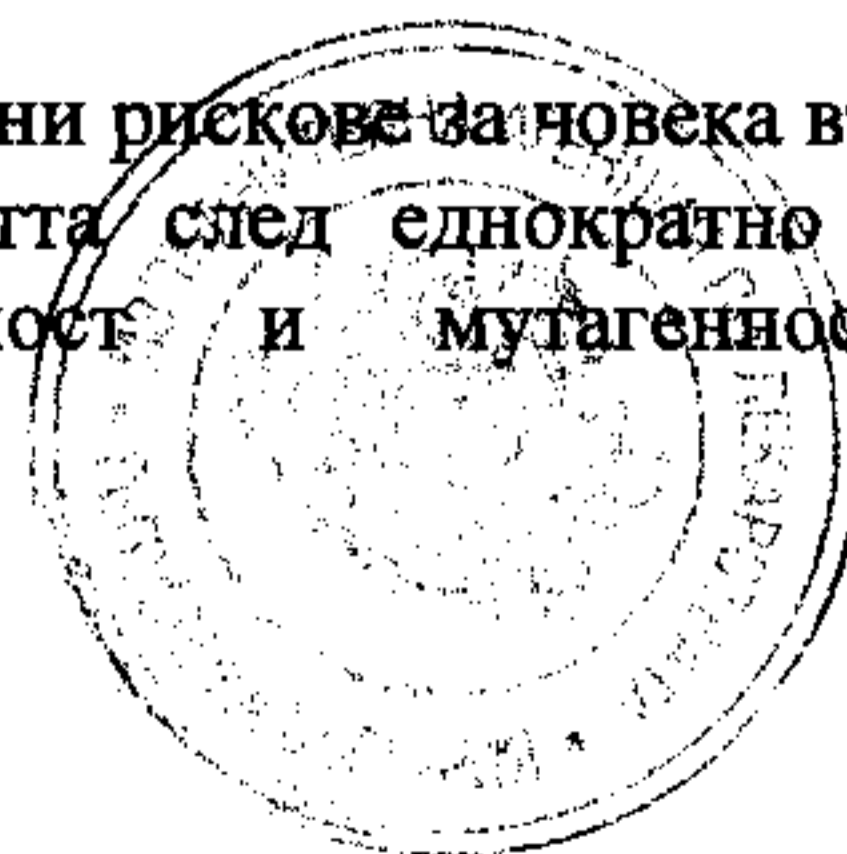
Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

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 експозицията 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.

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.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на конвенционалните изпитвания на токсичността след еднократно и многократно третиране, ембрио-феталната токсичност и мутагенност.



Изследванията за канцерогенност при пльхове, извършени с перорално приложение на рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти се дължат на продължителната изразена хипергастринемия вследствие на намалената продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на пльхове с инхибитори на стомашната секреция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага заедно с други лекарствени продукти, освен тези, споменати в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години във всички климатични пояси

Срок на годност след разтваряне

При употреба е доказана химична и физична стабилност в продължение на 12 часа при 30 °С. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Флаконите могат да се съхраняват на обикновено стайно осветление извън кутията в продължение на 24 часа. Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

5 mL флакон, направен от безцветно боросиликатно стъкло, I хидролитичен клас. Запушалката е направена от бромобутилова гума, без латекс, капачката е направена от алуминий и пластмасово залепващо покритие.

Размер на опаковката: 10 флакона.

6.6 Указания за употреба и работа с продукта

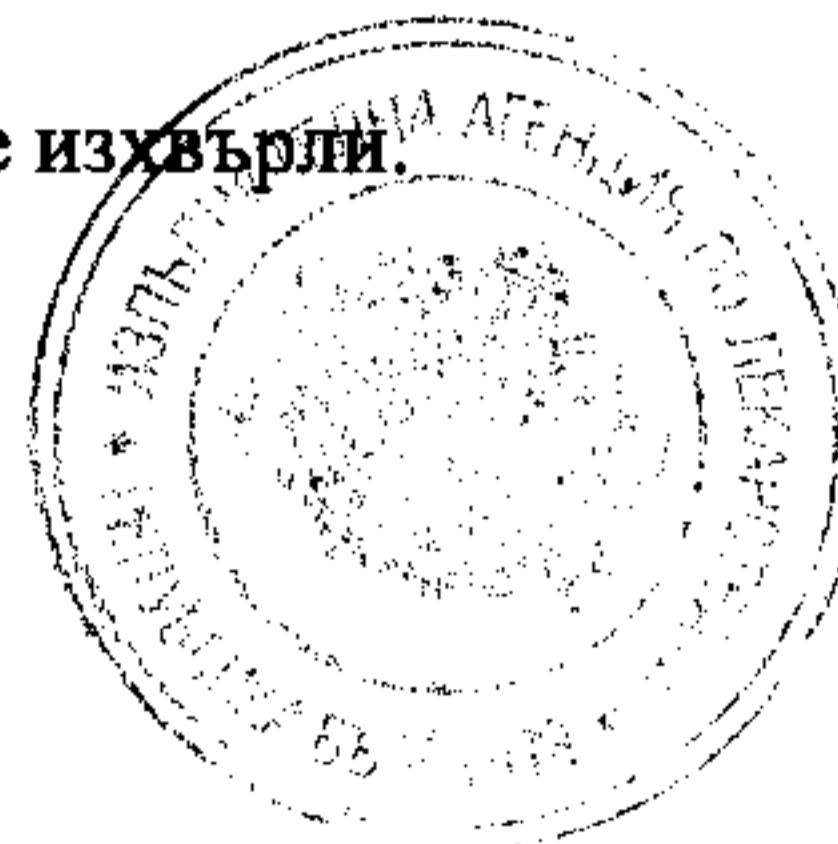
Преди приложение приготвеният разтвор трябва да се огледа за наличие на твърди частици и промяна на цвета.

Само за еднократно приложение.

При прилагане на доза от 20 mg трябва да се използва само половината от приготвения разтвор.

Цялото неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърли.

Инжекции



Инжекционен разтвор се приготвя като към флакона с езомепразол се добавят 5 mL 0.9% натриев хлорид за интравенозна употреба.

Приготвеният инжекционен разтвор е бистър и безцветен до много светло жълт.

Инфузия

Инфузионен разтвор се приготвя като съдържанието на един флакон с езомепразол се разтвори в до 100 mL 0.9% натриев хлорид за интравенозна употреба.

Приготвеният инфузионен разтвор е бистър и безцветен до слабо светло жълт.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB, S 151 85 Södertälje, Швеция

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20040264

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28 май 2004

10. ДАТА НА РЕДАКТИРАНЕ НА ТЕКСТА

17 декември 2007

