

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нексиум 40 mg стомашно-устойчиви таблетки  
Nexium 40 mg gastro-resistant tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 44,5 mg езомепразол магнезиев трихидрат, еквивалентен на 40 mg езомепразол.

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 30 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Розови, продълговати, биконвексни филмирани таблетки с гравирано 40 mg върху едната страна и А/ЕI – върху другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Нексиум таблетки са показани при възрастни за:

#### 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 на лечение за ерадикация на *Helicobacter pylori* и постигане на:

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

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

- Заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВЛ.
- Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти.

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

Лечение на синдром на Zollinger-Ellison

Нексиум таблетки са показани при юноши над 12 годишна възраст за:

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

- Лечение на ерозивен рефлуксен езофагит.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20020295 .....
Разрешение № ВГИНАП / 59157
Одобрение № ..... / 113-06-2072 .....



- Продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив.
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).

**В комбинация с антибиотици за 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 могат да се приемат 20 mg веднъж дневно, когато е необходимо. 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 режим на 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* и
- Предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori*.

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

##### **Пациенти нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВЛ**

- Заздравяване на стомашна язва свързана с НСПВЛ: Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно в продължение на 4-8 седмици.
- Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти: 20 mg веднъж дневно.

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

40 mg веднъж дневно за 4 седмици. Периодът на перорална терапия трябва да бъде предхождан от киселинно-супресираща терапия с Нексиум за инфузия 80 mg, като болус-инфузия за 30 мин., последвана от непрекъсната интравенозна инфузия от 8 mg/h в продължение на 3 дни (72 ч), вижте КХП на Нексиум прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

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

Препоръчаната първоначална доза е Нексиум 40 mg два пъти дневно. В последствие 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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *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 Нексиум (вж. точка 5.2).

Тъй като бионаличността и времето на полуживот в плазмата на омепразол са увеличени, дневна доза от 10-20 mg може да бъде достатъчна.

#### *Старческа възраст*

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

#### *Педиатрична популация*

#### *Юноши над 12 годишна възраст*

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

- Лечение на ерозивен рефлукс-езофагит  
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.  
Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които езофагитът не е заздравял или симптомите персистират.
- Продължително лечение на пациенти със заздравял езофагит за предотвратяване на рецидив  
20 mg веднъж дневно.
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)  
20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 4 седмици, пациентът трябва да се изследва допълнително. След като симптомите отзвучат, последващ контрол на симптоматиката може да се достигне като се вземат 20 mg веднъж дневно.

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

Когато се избира подходяща комбинирана терапия, трябва да се вземат предвид официалните национални, регионални и локални насоки относно бактериалната резистентност, продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни) и подходяща употреба на антибактериални агенти.

Лечението трябва да се наблюдава от специалист.

Препоръчаната доза за езомепразол е следната:

Тегло	Дозировка
30-40 kg	Комбинация с два антибиотика: Нексиум 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесно тегло се прилагат всички заедно два пъти дневно в продължение на една седмица.
> 40 kg	Комбинация с два антибиотика: Нексиум 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се прилагат всички заедно два пъти дневно в продължение на една седмица.



### **Деца под 12 годишна възраст**

За дозировката при пациенти на възраст от 1 до 11 години, се отнесете към КХП на Нексиум стомашно-устойчиви гранули за перорална суспензия.

### **Начин на приложение**

При пациенти, които се затрудняват да преглъщат, таблетките могат да се разтворят в половин чаша вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашноустойчивото покритие може да се разтвори. Разбъркайте, докато таблетките се раздробят и изпийте течността с пелетите незабавно или в рамките на 30 минути. Изплакнете чашата с половин чаша вода и изпийте съдържанието. Пелетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

При пациенти, които не могат да поглъщат, таблетките могат да се разтворят във вода и разтворът да се приложи с помощта на назо-гастрална сонда. Важно е да се установи дали избраните спринцовка и сонда са подходящи. За подготовка и инструкции за приложение виж точка 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

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

Едновременно приложение на езомепразол с лекарства като атазанавир и нелфинавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### **4.4. Специални предупреждения и 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 редукция 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 Нексиум 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 с Нексиум при нужда, трябва да се обърне внимание да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако симптомите им променят характера си.

### **Ерадикация на *Helicobacter pylori***

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се имат предвид възможните лекарствени взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е 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 и др.).

### **Стомашно-чревни инфекции**

Терапията с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1)

### **Абсорбция на витамин В12**

Езомепразол, както всички лекарства, блокиращи стомашната киселина, могат да намалят абсорбцията на витамин В12 (цианкокобаламин), поради хипо- или ахлоридрия. Това трябва да



се има предвид при пациенти с намалени телесни запаси или с рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при дългосрочна терапия.

#### Хипомагнезиемия

Съобщава се за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение на поне 3 месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Сериозни признаци на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяване и камерна аритмия могат да се появят, но те могат да започнат скрито и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и прекратяване приема на ИПП.

При пациенти, които се очаква да бъдат на продължителна терапия или които приемат ИПП в комбинация с дигоксин или лекарства, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (напр. диуретици), здравните специалисти трябва да имат предвид измерване на нивата на магнезий преди започване на терапия с ИПП и периодично по време на лечението.

#### Риск от фрактури

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за дълъг период от време (> 1 година), могат умерено да повишат риска от фрактури на бедрото, китката или гръбначния стълб, главно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат общия риск от фрактура с 10-40%. В някои случаи това повишение може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск от остеопороза трябва да получават грижи съгласно настоящите клинични ръководства и трябва да имат 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 Нексиум. 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

Резултати от проучвания при здрави доброволци показват фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg дневна поддържаща доза) и езомепразол (40 mg перорално дневно), което води до намалена експозиция на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% и до намаляване на максималната инхибиция на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация средно с 14%. Въз основа на тези данни, едновременно приложение на езомепразол и клопидогрел трябва да се избягва. Виж също точка 4.5.

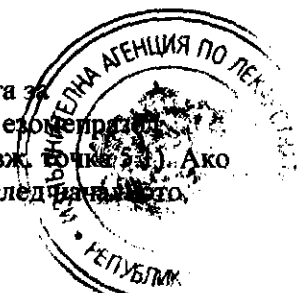
Когато се предписва езомепразол за лечение при нужда, трябва да се има предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, дължащи се на флукуирането на плазмените концентрации на езомепразол. Виж точка 4.5.

#### Захароза

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

#### 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 езомепразол трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (виж точка 4.5). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след това време,



определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, така че практически не съдържа натрий.

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

##### **Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарства**

##### *Протеазни инхибитори*

Съобщава се за взаимодействие на омепразол с някои антиретровирусни медикаменти. Клиничното значение и механизмите, които стоят зад тези взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно рН по време на лечението с омепразол може да промени абсорбцията на антиретровирусния медикамент. Други възможни механизми на взаимодействие могат да бъдат посредством CYP2C19.

При някои антиретровирусни медикаменти, като атазанавир и нелфинавир, се съобщава за понижаване на серумните нива при съвместен прием с омепразол, поради което не се препоръчва едновременно приложение. 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% понижаване на AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub>). Увеличението на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични характеристики на омепразол и езомепразол, едновременното приложение на езомепразол с антиретровирусни медикаменти като атазанавир (вж. точка 4.4) и нелфинавир (вж. точка 4.3) не се препоръчва.

При други антиретровирусни медикаменти, като саквинавир, се съобщава за повишаване на серумните нива. Някои антивирусни медикаменти остават с непроменени серумни нива при едновременно приложение с омепразол.

##### *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 и при употребата на други лекарства, които понижават интрагастралната 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).

##### *Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C19*

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразол. Когато езомепразол се комбинира с лекарствени продукти, които се метаболизира 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 фенитоин при болни с епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин при започване или прекъсване на лечението с езомепразол.

#### *Цилостазол*

Омепразол, както и езомепразол, действат като инхибитори на CYP2C19. Омепразол, прилаган в едно кръстосано проучване в дози от 40 mg при здрави доброволци, увеличава  $C_{max}$  и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, а един от неговите активни метаболити съответно с 29% и 69%.

#### *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 (вж. и точка 4.4).

#### *Варфарин*

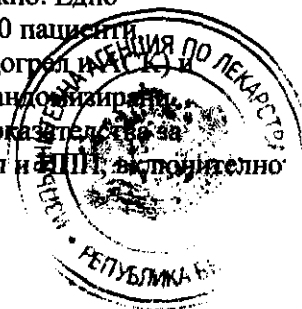
В рамките на клинично проучване времето за коагулация при пациенти приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варфарин не превишава допустимите стойности. Въпреки това, след разрешаването за употреба, са наблюдавани няколко изолирани случая с клинична значимост на повишено ниво на INR. Препоръчва се лекарско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

#### *Клопидогрел*

Резултати от проучвания при здрави доброволци показват фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg дневна поддържаща доза) и езомепразол (40 mg перорално дневно), което води до намалена експозиция на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% и до намаляване на максималната инхибиция на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация средно с 14%.

Когато клопидогрел е прилаган заедно с фиксирана комбинация от езомепразол 20 mg + АСК 81 mg, сравнен със самостоятелно прилагане на клопидогрел в проучване със здрави доброволци, има намалена експозиция на активния метаболит на клопидогрел с почти 40%. Обаче, максималните нива на инхибиция на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация при тези лица е еднаква в групите на клопидогрел и клопидогрел + комбинация (езомепразол + АСК) продукт, вероятно поради едновременното приложение на ниска доза АСК.

Не е сигурно, обаче, до каква степен това взаимодействие е клинично важно. Едно проспективно, рандомизирано (но незавършено) проучване (при над 3 760 пациенти, сравняващо плацебо с омепразол 20 mg при пациенти, лекувани с клопидогрел и не-рандомизирани, post-hoc анализи на данни от големи, проспективни, рандомизирани проучвания за клиничен изход (при над 47 000 пациенти) не представя доказателства за повишен риск от нежелано сърдечно-съдово събитие, когато клопидогрел и АСК, самостоятелно езомепразол, са прилагани едновременно.





Противоречиви данни за клиничните последици от фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие на езомепразол по отношение на значителни СС събития са докладвани от наблюдателни и клинични проучвания. Като предпазна мярка едновременната употреба с клопидогрел трябва да се избягва.

*Изследвани лекарствени продукти без клинично значимо взаимодействие*

*Амоксицилин и хинидин*

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

*Напроксен или рофекоксиб*

Не е установено клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на езомепразол и напроксен или 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, 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.

*Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и/или CYP3A4*

Лекарства, известни като индуктори на CYP2C19 или на CYP3A4 или и на двата (като рифампицин и жълт кантарион) могат да доведат до понижаване на серумните нива на езомепразол като повишават метаболизма на езомепразол.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

**4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Клиничните данни за експозиция на Нексиум по време на бременност са ограничени. Епидемиологични изследвания с рацемичната смес омепразол при голяма експозиция по време на бременност не показват вредни или токсични за ембриона ефекти. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие. Изследвания при животни с рацемичната смес не показват директни или индиректни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Необходимо е внимание при предписване на Нексиум при бременни жени.

Ограничено количество данни при бременни жени (изход от бременност: между 300-1 000) не сочи малоформации или фето/неонатална токсичност на езомепразол.

Проучвания при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивна 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. 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 фертилитет.

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

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

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Главоболие, абдоминална болка, диария и гадене са сред тези нежелани реакции, които са докладвани най-често при клинични проучвания (и също така от постмаркетингова употреба). В допълнение, профилът на безопасност е подобен за различните формулировки, терапевтични показания, възрастови групи и популации пациенти. Не са идентифицирани дозозависими нежелани реакции.

##### Табличен списък с нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол и от постмаркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на (чести  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечести  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ; редки  $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; много редки  $< 1/10\ 000$ ).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
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
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Периферен оток
	Редки	Хипонатриемия
	Неизвестна честота	Хипомагниеземия; тежката хипомагниеземия може да доведе до хипокалциемия; Хипомагниеземия може също така да доведе до хипокалиемия
Психични нарушения	Нечести	Инсомния
	Редки	Раздразнение, обърканост, депресия
	Много редки	Агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Световъртеж, парестезия, сомнолентност
	Редки	Нарушения на вкуса
Нарушения в зрението	Редки	Замъглено зрение



Нарушения на слуха и вестибуларни разстройства	Нечести	Вертиго
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
	Нечести	Сухота в устата
	Редки	Стоматит, гастроинтестинална кандидоза
	Много редки	Микроскопичен колит
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), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
	Неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Мускулоскелетни, нарушения на съединителната тъкан и костите	Нечести	Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб
	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

#### 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 до:

#### България

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

#### 4.9. Предозиране

До днес няма опит с преднамерено отравяне. Симптомите описани във връзка с 280 mg са гастроинтестинални симптоми 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 лечение на разстройства, свързани с киселинността, инхибитори на протонната помпа  
АТС код: A02B C05

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

#### Механизъм на действие

Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на секреторните каналчета 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 пациенти на 20 mg езомепразол, които са поддържали стомашното рН над 4 в продължение на най-малко 8, 12 и 16 часа е бил съответно 76%, 54% и 24%. Съответните проценти при езомепразол 40 mg са били 97%, 92% и 56%.

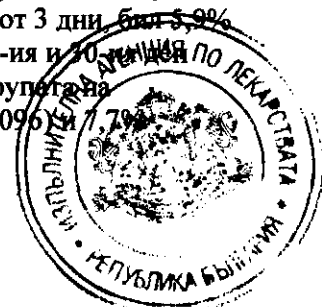
Доказана е връзка между инхибирането на стомашната секреция и експозицията при използване на AUC като референтен показател за плазмената концентрация.

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, 764 пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва, са били рандомизирани да получават Нексиум 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 Нексиум за киселинна супресия. Процентът на поява на повторно кървене след по-малко от 3 дни бил 5,9% в групата на Нексиум в сравнение с 10,3% в плацебо-групата (p=0,0256). На 7-ия и 30-ия ден след приключване на лечението, процентът на поява на повторно кървене в групата на Нексиум спрямо групата на плацебо бил съответно 7,2% спрямо 12,9% (p=0,0096) спрямо 13,6% (p=0,0092).



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, 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 гастроинтестиналния тракт, в стомаха. Терапията с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*, а при хоспитализирани пациенти - възможни са също и такива причинени от *Clostridium difficile*.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

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

#### Педиатрична популация

В проучване при педиатрични пациенти с ГЕРБ (на възраст < 1 до 17 години), приемащи дългосрочна терапия с инхибитор на протонната помпа, 61% от децата са развили лека степен ECL-клетъчна хиперплазия с неизвестна клинична значимост и без развитие на атрофичен гастрит или карциноидни тумори.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Езомепразол е лабилен в кисела среда и поради това се прилага перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули. Превръщането в R-изомер *in vivo* е незначително. Резорбцията на езомепразол е бърза, като максималните плазмени нива се наблюдават приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след единична доза от 40 mg и 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 езомепразол, въпреки че това не оказва значимо влияние на ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

#### Разпределение



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

#### Биотрансформация

Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP) т.е. от неговите изомери CYP2C19 и по-малко от CYP3A4. Основната част от метаболизма на езомепразол зависи от полиморфния CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил-метаболити на езомепразол. 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 на езомепразол се екскретират под формата на метаболити с урината, а остатъкът - с фекалиите. Под 1% от изходното лекарство 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 езомепразол. 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 езомепразол и/или неговия сулфонов метаболит.

#### **Специални групи пациенти**

##### *Слаби метаболитори*

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

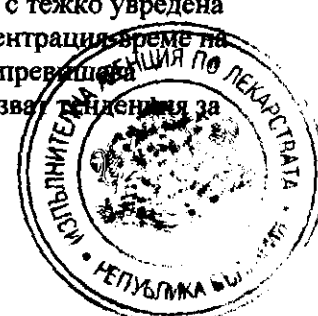
##### *Пол*

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

##### *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 езомепразол. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превъзхожда 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 езомепразол, но не и елиминирането на изходното съединение, не се очакват промени в метаболизма на езомепразол при пациенти с увредена бъбречна функция.

#### *Старческа възраст*

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

#### *Педиатрична популация*

*Юноши на възраст 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 деца 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, токсичност след многократно третиране, генотоксичност, 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 канцерогенност 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**

Глицеролов моностеарат 40-55,  
хипролоза,  
хипромелоза,  
железен оксид (таблетки 20 mg: червеникаво-кафяв и жълт) (E 172),  
магнезиев стеарат,  
съполимер на метакрилова киселина-стилакрилат (1:1), 30 процентна дисперсия,  
микрокристална целулоза,  
синтетичен парафин,  
макроголи,  
полисорбат 80,  
кросповидон,  
натриев стеарилфумарат,  
захарни сфери (захароза и царевично нишесте),  
талк,  
титанов диоксид (E 171),  
триетил цитрат.

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3. Срок на годност**





3 години

#### 6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер).  
Да се съхранява под 30°C.

#### 6.5. Вид и съдържание на контейнера

Блистер от алуминиево фолио.

Блистерни опаковки с 14 таблетки.

#### 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Приложение с гастрална сонда

1. Поставете таблетката в подходяща спринцовка и напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и приблизително 5 ml въздух. Това е необходимо, за да се предотврати запушването на сондата от топчета от таблетката.
2. Незабавно разклатете спринцовката за около 2 минути, за да разтворите таблетката.
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. Ако има нужда да се отбие вещество, което е останало в спринцовката, напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете пета стъпка. За някои сонди са необходими 50 ml вода.

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH,  
Zieglerstraße 6,  
52078 Aachen,  
Германия

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

20020295

#### 9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Дата на първо разрешаване: 03 февруари 2002 г.

Дата на последно подновяване: 25 юли 2007 г.

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

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителната агенция по лекарствата: <http://www.bda.bg>.

