

*Версия 8, 07/2011*

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexopral 40 mg gastro-resistant tablets  
Нексопрал 40 mg стомашно-устойчиви таблетки

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20126056
Разрешение №	21033 / 08.02.2013
Собственост №	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Розови, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис „40“, гравирани от едната страна, и с размери приблизително 17,2 x 8,7 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Нексопрал стомашно-устойчиви таблетки е показан при:

#### Възрастни

*Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):*

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

*В комбинация с подходящи антибактериални схеми на лечение за ерадикация на Helicobacter pylori:*

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

*Пациенти, които се нуждаят от продължителна терапия с НСПВС:*

- Заздравяване на стомашни язви, свързани с терапия с НСПВС;
- Предотвратяване на стомашни и дуоденални язви, свързани с терапия с НСПВС при пациенти с рискови фактори.

*Продължително лечение след интравенозно индуцирано предотвратяване на повторно кървене на пептични язви*

*Лечение на синдром на Zollinger Ellison*

Юноши над 12-годишна възраст

*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 антибиотици при лечението на язва на дванадесетопръстника, причинени от Helicobacter Pylori.*

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Възрастни и юноши 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 необходимост" не се препоръчва.

### Възрастни

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

- Заздравяване на дължащи се на Helicobacter pylori язви на дуоденума;
- 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, 2 пъти дневно, 7 поредни дни.

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

*Продължително лечение след интравенозно индуцирано предотвратяване на повторно кървене на пептични язви:* 40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.

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

Препоръчаната начална доза е по 40 mg 2 пъти дневно. След това дозата трябва да се коригира индивидуално и лечението продължава, колкото е клинично показано. Според наличните клинични данни повечето пациенти може да се контролират с дози между 80 и 160 mg езомепразол дневно. При дози над 80 mg дневно дозата трябва да се разделя и да се дава 2 пъти дневно.



## Педиатрична популация

### Юноши над 12-годишна възраст

#### *Лечение на язви на дуоденума, дължащи се на Helicobacter pylori*

При избора на подходяща комбинирана терапия трябва да се вземат под внимание официални национални, регионални и местни препоръки по отношение на бактериалната резистентност, продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога и до 14 дни) и употребата на подходящи антибактериални средства. Лечението трябва да се наблюдава от специалист.

Препоръчителна дозировка:

Телесно тегло	Дозировка
30–40 kg	В комбинация с 2 антибиотика: езомепразол 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесно тегло, приложени едновременно, 2 пъти дневно в продължение на 1 седмица.
> 40 kg	В комбинация с 2 антибиотика: езомепразол 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg, приложени едновременно, 2 пъти дневно в продължение на 1 седмица.

### Деца под 12-годишна възраст

Таблетките езомепразол не трябва да се прилагат при деца под 12-годишна възраст поради липса на данни.

### Увредена бъбречна функция

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива пациенти трябва да се лекуват предпазливо (вж. точка 5.2).

### Увредена чернодробна функция

Не се налага 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 Нексопрал (вж. точка 5.2).

### Пациенти в старческа възраст

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

### Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели, с достатъчно количество течност. 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. Указанията за приготвяне и приложение са посочени в точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, 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 съмнение за стомашна язва 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.

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и в продължение на дълго време (> 1 година), може да увеличат риска от фрактура на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб, предимно в напреднала възраст или при наличието на други признати рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат общия риск от фрактури с 10-40%. Част от това увеличение може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с повишен риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с настоящата клинична насока и адекватен прием на витамин D и калций.

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

Тежка хипомагнезиемия е докладвана при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като омепразол в продължение на най-малко три месеца, и в повечето случаи в продължение на една година. Сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, гърчове, виене на свят и камерна аритмия могат да се появят, но те могат да започнат неусетно и да бъдат пренебрегнати. При най-засегнатите пациенти хипомагнезиемията се подобрява след включването на магнезий и прекратяването на ИПП. За пациенти, при които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), лекарите трябва да обмислят възможността за измерване на нива на магнезий преди започване на лечение с ИПП и периодично по време на лечението.

Пациенти, които се лекуват „при необходимост“, 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 необходимост“, трябва да се имат предвид взаимодействията с други лекарствени продукти поради флукутиращите плазмени концентрации на езомепразол (вж. точка 4.5).

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се вземат под внимание възможните взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е мощен инхибитор на СУР3А4 и поради това трябва да се имат предвид противопоказанията и взаимодействията на кларитромицин, когато тройната терапия се използва при пациенти, които са на съпътстващо лечение с други активни вещества, метаболизирани от СУР3А4, като цизаприд.

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 обърне внимание за взаимодействия с лекарства, метаболизиращи 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.

#### Влияние върху лабораторни изследвания

Повишените нива на CgA може да повлияят изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне тази намеса, лечението с езомепразол трябва да бъде преустановено за поне пет дни преди определяне на нивото на CgA.

Езомепразол, както и всички инхибитори на протонната помпа, може да намали абсорбцията на витамин В12 (цианкобаламин) поради хипо-или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени резерви (хиповитаминоза В12) в организма или потенциално изложени на риск от намалена абсорбция на витамин В12 при дългосрочна терапия.

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

Проучвания за взаимодействията са провеждани 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 лечение 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 и абсорбцията на дигоксин може да се увеличи по време на лечението с езомепразол. Едновременното лечение с омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави индивиди увеличава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от десет пациента). Токсичността на дигоксин се съобщава рядко. Въпреки това, трябва да се внимава при приложението на езомепразол във високи дози при пациенти в напреднала възраст. Терапевтичният мониторинг на дигоксин трябва да се засили.

Има съобщения, че омепразол взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничното значение и механизмите на тези взаимодействия не винаги 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 CYP2C19. За 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<sub>max</sub> и C<sub>min</sub>). Повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсирало ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременно приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) 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 веднъж дневно без омепразол 20 mg веднъж дневно. Съпътстващо приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) намалява средните AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> на нелфинавир с 36-39%, и средните AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> на фармакологично активния метаболит М8 със 75-92%. За саквинавир (със съпътстващо



ритонавир) е било съобщено повишение на серумните нива (80-100%) при съпътстващо лечение с омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg веднъж дневно не е имало ефект върху експозицията на дарунавир (заедно с ритонавир) и ампренавир (с ритонавир). Лечението с езомепразол 20 mg веднъж дневно не е повлияло експозицията на ампренавир (със или без ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg веднъж дневно 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 необходимост. 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<sub>max</sub> и AUC на вориконазол (субстрат на CYP2C19) с 15% и съответно с 41%.

Едновременно приложение на 40 mg езомепразол при пациенти, получаващи 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 клиничнозначими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин и хинидин.

Проучванията, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и напроксен или рофекоксиб, не са открили никакви клиничнозначими 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, приложен едновременно 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 час) и 30% (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



клиничното влияние на това РКИРД 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 2 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 2 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.

Лекарства, за които е известно, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4 или и двете (като рифампицин и жълт кантарион) може да доведат до намаляване на серумните нива на езомепразол чрез увеличаване на метаболизма му.

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

##### Бременност

Клиничните данни за експозиция на езомепразол по време на бременност 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.

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

Не са провеждани проучвания за влиянието на омепразол върху фертилитета при животни. Установено е, че рацемичната смес, омепразол, няма ефект върху фертилитета и репродуктивните свойства.

Все пак, липсват адекватни и добре контролирани проучвания, проведени при бременни жени.

#### **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**

В рамките на програмата за клинични изпитвания и след излизането на езомепразол на пазара са идентифицирани или се подозират следните нежелани лекарствени реакции. Не е намерена зависимост от дозата.

Реакциите се класифицират по честота като:





много чести (>1/10);  
 чести (>1/100 до <1/10);  
 нечести (>1/1 000 до <1/100);  
 редки (>1/10 000 до <1/1 000);  
 много редки (<1/10 000);  
 с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите ефекти се представят в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA-база данни на системо-органи класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, тромбоцитопения	Агранулоцитоза панцитопения	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност, напр. треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		Периферен оток	Хипонатриемия	Хипомагнезиемия	Хипомагнезиемия (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
Психични нарушения		Безсъние	Ажитация, объркване, депресия	Агресия, халюцинации	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване, парестезии, сънливост	Нарушение на вкуса		
Нарушения на очите			Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, запек, диария, флатуленция, гадене/повръ-	Сухота в устата	Стоматит, стомашно-чревна кандидоза		



	щане				
Хепатобилиарни нарушения		Повишени чернодробни ензими	Хепатит със или без жълтеница	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с налично чернодробно заболяване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария	Алоpecia, фоточувствителност	<i>Erythema multiforme</i> , синдром на <i>Stevens-Johnson</i> , Токсична епидермална некролиза (TEN)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Фрактура на бедрената кост, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4)	Артралгия, миалгия	Мускулна слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Интерстициален нефрит	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Неразположение засилено изпотяване		

#### 4.9 Предозиране

Опитът с преднамерено предозиране е много ограничен. Симптомите, описани при приемане на 280 mg, са от страна на стомашно-чревния тракт и слабост. Еднократните дози от 80 mg са приемани без никакви 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 общоподдържащи средства.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02BC05

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 силнокиселата 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 1 час. След повторно приложение на 20 mg езомепразол веднъж дневно в продължение на 5 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 или 40 mg езомепразол,  $pH > 4$  в стомаха е било поддържано в продължение на 13 часа и 17 часа, респективно 24 часа при пациенти с ГЕРБ и клинично изяви 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 4 седмици и при 93% след 8 седмици.

Едноседмично лечение с езомепразол 20 mg 2 пъти дневно и подходяща антибиотична комбинация води до успешна ерадикация на *Helicobacter pylori* при около 90% от пациентите.

След едноседмично 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, двойносляпо, плацебоконтролирано клинично проучване, пациенти с ендоскопски доказана пептична язва и кръвоизлив, характеризирани като Forrest Ia, Ib, Pa или Pb (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-ия 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 се наблюдава в известна степен повишена честота на стомашните glandуларни клетки. Тези промени са физиологично следствие на изразеното инхибиране на киселинната секреция, 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 подобър 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.

## 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.

### Биотрансформация и елиминиране

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 езомепразола. 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.

Общият 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 дозо-зависимо и води до непропорционално на дозата повишение на AUC след повторно приложение. Зависимостта от дозата и времето се дължи на намаление на метаболизма на първо преминаване (*first pass*) и системен клирънс, вероятно предизвикан от инхибиране на CYP2C19 от езомепразол и/или неговия сулфонов метаболит. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между отделните дози, 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.



останалото количество във фецеса. По-малко от 1% от изходното вещество се намира в урината.

#### Фармакокинетика при определени 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 с 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 (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**

Предклиничните проучвания не показват особен риск за човека въз основа на конвенционалните проучвания за токсичност след многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност. При проучванията за канцерогенност на рацемичната смес при плъхове е установена хиперплазия на стомашните ECL клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъхове се дължат на продължителната изразена хипергастринемия вследствие на намалена продукция на стомашна киселина и се наблюдават след продължително третиране на плъховете с инхибитори на стомашната киселинна секреция.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Ядро на таблетката:  
Манитол (E421)



Микрокристална целулоза  
Натриев лаурилсулфат  
Хидроксипропилцелулоза  
Талк (E553b)  
Съполимер на метакрилова киселина-етил акрилат 1:1, 30% дисперсия  
Пропиленгликол  
Триетилов цитрат  
Полисорбат 80  
Глицеролов моностеарат 40-55  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Хипромелоза  
Магнезиев стеарат  
Калциев хидрогенфосфат дихидрат  
Кросповидон

*Обвивка на таблетката:*

Хипромелоза 15сР (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Полидекстроза (E1200)  
Талк (E553b)  
Малтодекстрин  
Средноверижни триглицериди  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

15 месеца

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25<sup>0</sup>С.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (ОРА/алуминий/PVC/алуминий): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 стомашно-устойчиви таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### Приложение през стомашна сонда:

1. Таблетката се поставя в подходяща спринцовка. Спринцовката се напълва 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. Спринцовката се разклаща веднага за около 2 минути, за да се диспергира таблетката.
3. Спринцовката се задържа с върха нагоре и се проверява дали не е блокирана.



4. Спринцовката се прикрепя към сондата, като се поддържа изправеното ѝ положение.
  5. Разклаща се спринцовката и се поставя с върха надолу. Незабавно се инжектират 5-10 ml в сондата. Спринцовката се обръща след инжекцията и се разклаща (спринцовката трябва да се държи с върха нагоре, за да се избегне запушването).
  6. Отново се обръща спринцовката с върха надолу и веднага се инжектират още 5-10 ml в сондата. Тази процедура се повтаря до изпразване на спринцовката.
  7. Спринцовката се напълва с 25 ml вода и 5 ml въздух и при необходимост се повтаря стъпка 5, за да се промие останалата в спринцовката утайка.
- За някои сонди се налага да се използват 50 ml вода.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

СОФАРМА АД  
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

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

20120056

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

24.01.2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май, 2012

