

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕФЛУКСЕНД 20 mg стомашно-устойчиви таблетки
REFLUXEND 20 mg gastro-resistant tablets

КОМПЕТЕНТНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120796
Разрешение №	BB/HA/MP/40476-78-80
Обществен №	17-02-2018

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа езомепразол магнезиев дихидрат (esomeprazole magnesium dihydrate) еквивалентен на 20 mg езомепразол (esomeprazole).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа захароза 43,7 mg, лактоза (като лактоза монохидрат 67,5 mg) и глюкоза 2,375 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка.

Езомепразол магнезиев дихидрат таблетки са розови, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „20” от едната страна и гладки от другата страна. Размерите на таблетката са 16,1 mm x 8,1 mm x 4,9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Тералевтични показания

РЕФЛУКСЕНД таблетки са показани за

Възрастни

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

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

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

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

Пациенти нуждаещи се от продължителна терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

- Заздравяване на стомашна язва, асоциирана с лечение с НСПВС.
- Профилактика на стомашна и дуоденална язва, асоциирани с лечение с НСПВС при рискови пациенти.

Лечение на синдром на Zollinger-Ellison

Юноши над 12-годишна възраст



Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- Лечение на ерозивен рефлуксен езофагит.
- Продължително лечение на пациенти с излекуван 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 и юноши над 12 години

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- Лечение на ерозивен рефлуксен езофагит.
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.
Когато езофагитът не е излекуван или симптомите персистират се препоръчва допълнително 4-седмично лечение.
- Продължително лечение на пациенти с излекуван 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 овладяване на симптомите след четири седмици, е необходимо да се направят допълнителни изследвания. След като симптомите отзвучат, по-нататъшен контрол на симптомите може да се постигне с прием на 20 mg веднъж дневно.
При възрастни може да се приемат 20 mg веднъж дневно при необходимост. При пациенти, приемащи НСПВС, при които е налице риск от поява на стомашна и дуоденална язва, не се препоръчва режим на приемане на лекарствения продукт при необходимост за последващ контрол на симптоматиката.

Възрастни

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

- Заздравяване на дуоденална язва, асоциирана с *Helicobacter pylori* и
- Предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, асоциирана с *Helicobacter pylori*.
20 mg РЕФЛУКСЕНД в комбинация с 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Пациенти, нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВС

- Заздравяване на стомашна язва, асоциирана с прием на НСПВС.
Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно в продължение на 4-8 седмици.
- Профилактика на стомашна и дуоденална язва, асоциирани с лечение с НСПВС при рискови пациенти.
20 mg веднъж дневно.

Лечение на синдром на Zollinger-Ellison

Препоръчителната първоначална доза РЕФЛУКСЕНД е 40 mg два пъти дневно. След това дозировката трябва да бъде коригирана индивидуално и лечението продължава толкова дълго колкото е клинично показано. Въз основа на наличните клинични данни, по-голяма част от пациентите могат да бъдат контролирани с дози от 80 до 160 mg езомепразол дневно. При дозировка над 80 mg дневно, дозата трябва да бъде разделена в два приема дневно.



Педиатрична популация

Юноши над 12-годишна възраст

- Лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori*.
При избор на подходяща комбинирана терапия, трябва да се вземат предвид официалните национални, регионални и локални указания относно бактериалната резистентност, продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни) и подходяща употреба на антибактериални средства.

Лечението трябва да се наблюдава от специалист.

Препоръчителна дозировка

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

Деца под 12-годишна възраст

РЕФЛУКСЕНД стомашно-устойчиви таблетки не трябва да се прилага при деца под 12 години. Други фармацевтични форми на езомепразол, по-подходящи за тази възрастова група, може да са налични.

Специални популации

Увредена бъбречна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, тяхното лечение изисква повишено внимание (вж. точка 5.2).

Увредена чернодробна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане максималната доза не трябва да превишава 20 mg РЕФЛУКСЕНД (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 течност. Таблетките не трябва да се дъвчат или раздробяват.

При пациенти със затруднение в преглъщането, таблетките могат да се разтворят в половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно-устойчивото покритие може да се разтвори. Разбъркайте, докато таблетките се разтворят и изпийте течността с пелетите незабавно или в рамките на 30 минути. Изплакнете чашата с половин чаша вода и я изпийте. Пелетите не трябва да се дъвчат или раздробяват.



При пациенти, които не могат да преглъщат, таблетките могат да се разтворят в негазирана вода и разтворът да се приложи с помощта на стомашна сонда. Важно е внимателно да се провери съвместимостта на избраната спринцовка и сонда.

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 появата на обезпокоителни симптоми (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и в случай на суспектна или диагностицирана стомашна язва трябва да се изключи малигнизация, тъй като лечението с РЕФЛУКСЕНД може да маскира симптомите и да забави диагнозата.

Продължителна употреба

Пациентите, провеждащи продължително лечение (особено тези, лекувани повече от 1 година) трябва да бъдат под регулярно наблюдение.

Лечение при необходимост

Пациентите, които приемат РЕФЛУКСЕНД при необходимост, трябва да бъдат инструктирани да се обърнат към лекуващия си лекар при промяна в характера на симптомите.

Когато езомепразол се предписва за лечение при необходимост, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други лекарствени продукти, поради флукуиращите плазмени концентрации на езомепразол (вж. точка 4.5).

Ерадикация на *Helicobacter pylori*

Когато езомепразол се предписва за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се вземат под внимание възможните лекарствени взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е мощен инхибитор на CYP3A4 и това трябва да се има предвид, както и противопоказанията и взаимодействията на кларитромицин, когато тройната терапия се прилага при пациенти, които приемат едновременно други лекарства, метаболизиращи от CYP3A4, като например цизаприд.

Помощни вещества

Този лекарство съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарство съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, LAPP лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарство съдържа глюкоза. Пациентите с рядко срещаната глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти



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.

Както всички лекарства, потискащи киселинната секреция, езомепразол може да намали резорбцията на витамин В₁₂ (цианокобаламин) в резултат на хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при провеждане на дългосрочно лечение на пациенти с намален телесен резерв или с наличие на рискови фактори за намалена резорбция на витамин В₁₂.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или прекратяване на лечението с езомепразол трябва да се има предвид възможността за взаимодействие с лекарства, метаболизиращи от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това взаимодействие не е изяснена. Като предпазна мярка, едновременната употреба на езомепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

Хипомагнезиемия

Има съобщения за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение най-малко на три месеца и в повечето случаи - в продължение на една година. Възможна е появата на сериозни прояви на хипомагнезиемия, като умора, тетания, делир, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, но симптоматиката може да започне скрито и да бъде пренебрегната. При повечето от засегнатите пациенти хипомагнезиемията се подобрява от прием на магнезий и прекратяване приема на ИПП.

При пациенти, при които се очаква продължително лечение или такива, които приемат ИПП едновременно с дигоксин или с лекарства, които биха могли да предизвикат хипомагнезиемия (напр. диуретици) медицинските специалисти трябва да обмислят определяне стойностите на магнезия преди началото на приема на ИПП и периодично по време на лечението.

Риск от фрактури

Инхибиторите на протонната помпа, особено прилагани във високи дози и за продължителен период от време (над 1 година) могат слабо да повишат риска от фрактури на бедрото, китките и гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат общия риск от фрактури с 10-40 %. В някои случаи това увеличение може да е резултат от други рискови фактори. Пациенти с риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с актуалните клинични насоки и трябва да имат адекватен прием на витамин D и калций.

Влияние върху лабораторни изследвания

Повишените нива на Chromogranin A (CgA) могат да окажат влияние върху изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това влияние, лечението с РЕФЛУКСЕНД трябва временно да се прекрати поне пет дни преди определянето на CgA (виж т. 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

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 РЕФЛУКСЕНД. SCLE, настъпващо при предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарства

Лекарствени продукти с рН-зависима абсорбция

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други инхибитори на протонната помпа може да намали или увеличи абсорбцията на лекарства, при които тя зависи от стойността на рН в стомаха. Както и при употребата на други лекарства, които понижават стомашната киселинност, при лечение с езомепразол абсорбцията на лекарства като кетоконазол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, а абсорбцията на лекарства като дигоксин може да бъде повишена. 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). Има редки съобщения за дигоксинова токсичност. Все пак, необходимо е внимание когато езомепразол се прилага във високи дози при пациенти в старческа възраст. В тези случаи терапевтичният лекарствен мониторинг на дигоксин трябва да бъде по-интензивен.

Протеазни инхибитори

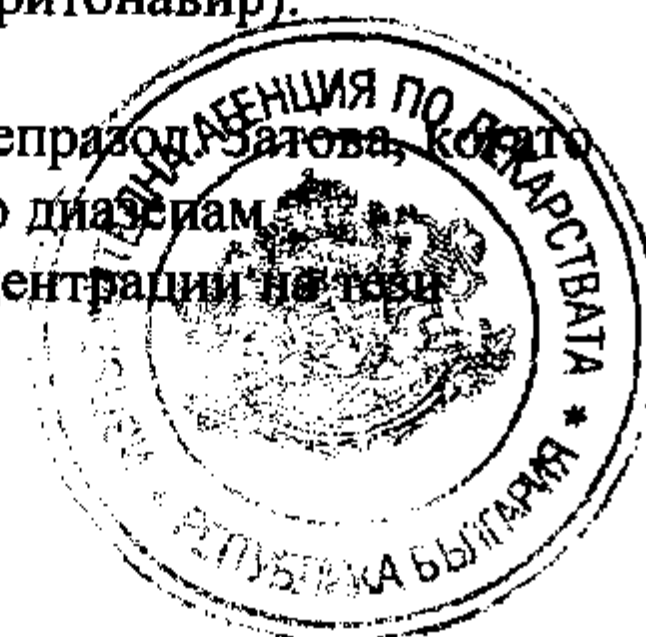
Има съобщения, че омепразол взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничното значение и механизмите на тези взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно рН по време на лечение с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез инхибиране на CYP2C19.

Има съобщения за понижаване серумните нива на атазанавир и нелфинавир при едновременно приложение с омепразол. Тъй като омепразол и езомепразол имат сходни фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства, едновременното приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (виж точка 4.4), а едновременната употреба на езомепразол и нелфинавир е противопоказана (виж точка 4.4). Едновременно приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до значително понижаване на експозицията на атазанавир (приблизително 75 % понижаване на AUC, C_{max} и C_{min}). Повишаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременно приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до понижаване приблизително с 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. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) намалява средните стойности на AUC, C_{max} и C_{min} на нелфинавир с 36-39 % и средните стойности на AUC, C_{max} и C_{min} на фармакологично активния метаболит M8 със 75-92 %.

Съобщава се за повишение на серумните нива (80-100 %) на саквинавир (заедно с ритонавир) при съпътстващо лечение с омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg веднъж дневно не е повлияло експозицията на дарунавир (заедно с ритонавир) и ампренавир (заедно с ритонавир). Лечението с езомепразол 20 mg веднъж дневно не е повлияло експозицията на ампренавир (с или без ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg веднъж дневно не е оказало влияние върху експозицията на лопинавир (заедно с ритонавир).

Лекарства, метаболизиращи от CYP2C19

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразол. Затова, когато езомепразол се комбинира с лекарства метаболизиращи от CYP2C19, като дيازепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези



лекарства могат да се повишат и да се наложи редуциране на дозата им. Това трябва да се има предвид, особено когато езомепразол се предписва за лечение при необходимост.

Диазепам

Едновременното приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на субстрата на CYP2C19 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.

Вориконазол

Омепразол (40 mg веднъж дневно) повишава C_{max} и AUC_t на вориконазол (субстрат на CYP2C19) съответно с 15% и с 41%.

Варфарин

Данните от клинично проучване показват, че при едновременното приемане на 40 mg езомепразол от пациенти, получаващи варфарин, времето на съсирване е било в рамките на допустимите стойности. Въпреки това, по време на постмаркетинговото наблюдение са установени няколко изолирани случаи на клинично значимо повишаване стойностите на INR при едновременно приложение. Препоръчва се мониториране на пациентите при започване и прекратяване на съвместен прием на езомепразол при лечение с варфарин или други кумаринови производни.

Цилостазол

Омепразол, както и езомепразол, действа като инхибитор на CYP2C19. Омепразол, прилаган в дози от 40 mg при здрави доброволци в кръстосано проучване, 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 полуелиминиране ($t_{1/2}$), но без значимо повишаване на максималните плазмени концентрации на цизаприд. Леко удълженият QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се е удължил допълнително, когато цизаприд е прилаган в комбинация с езомепразол (вж. също точка 4.4).

Клопидогрел

Резултатите от проучвания при здрави доброволци показват фармакокинетични (ФК) / фармакодинамични (ФД) взаимодействия между клопидогрел (300 mg натоварваща доза / 75 mg дневна поддържаща доза) и езомепразол (40 mg дневно перорално), водещо до намалена експозиция на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% изразяващо се в намалено максимално инхибиране на тромбоцитната агрегация (индуцирана от АДФ) средно с 14%.

Когато клопидогрел е прилаган заедно с фиксирана дозова комбинация от езомепразол 20 mg + АСК 81 mg, сравнен само с клопидогрел в проучване със здрави доброволци е установена намалена експозиция от почти 40% към активния метаболит на клопидогрел. Обаче максималните нива на инхибиране на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация при тези доброволци са били същите при продуктовете групи с клопидогрел и клопидогрел комбинацията (езомепразол + АСК).

От обсервационни проучвания и клинични проучвания се съобщават противоречиви данни за клиничното въздействие на взаимодействието ФК/ФД по отношение на големите сърдечни



съдови събития. Като предпазна мярка едновременна употреба на клопидогрел трябва да се избягва.

Такролимус

Съобщава се, че едновременното приложение на езомепразол повишава серумните нива на такролимус. Необходимо е засилено наблюдение на концентрациите на такролимус, както и на бъбречната функция (креатининов клирънс) и ако е необходимо, се прави корекция на дозата на такролимус.

Метотрексат

Има съобщения за повишаване на нивата на метотрексат при някои пациенти, при едновременно приложение с ИПП. При лечение с високи дози метотрексат следва да се обсъди възможността за временно прекратяване на приема на езомепразол.

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 естановено 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 CYP3A4

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибитора на CYP3A4 кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4, може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол с повече от два пъти. Вориконазол, инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 повишава AUC т на езомепразол с 280 %. И в двата случая обикновено не се налага коригиране на дозата на езомепразол. Все пак, трябва да се има предвид корекция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане и ако е необходимо продължително лечение.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и 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.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Клиничните данни за експозиция на езомепразол по време на бременност са недостатъчни. Епидемиологични проучвания на рацемичната смес омепразол при голям брой бременни не са установили поява на малформативни или фетотоксични ефекти. Проучванията на езомепразол при животни не показват директни или индиректни неблагоприятни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие. Проучванията на рацемичната смес при животни не показват директни или индиректни неблагоприятни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Необходимо е внимание при предписване на бременни жени.

Ограничено количество данни при бременни жени (резултати от 300 - 1000 бременности) не сочи малформации или фето/неонатална токсичност на езомепразол.



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

Кърмене

Не е известно дали езомепразол се излъчва с кърмата при човека. Не е налична достатъчно информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета. РЕФЛУКСЕНД не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езомепразол има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Рапортувани са нежелани лекарствени реакции като замаяност (нечеста) и замъглено зрение (рядка) (вж. точка 4.8). При появата на подобни симптоми пациентите, 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 лекарствени форми, 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 постмаркетингови наблюдения.

Нито една от тях не е дозозависима. Реакциите са класифицирани по тяхната честота като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Левкопения, тромбоцитопения
Много редки: Агранулоцитоза, панцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: Реакции на свръхчувствителност, напр. треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Периферен оток
Редки: Хипонатриемия
С неизвестна честота: Хипомагнезиемия (вж. точка 4.4). Тежката хипомагнезиемия може да корелира с хипокалциемия. Хипомагнезиемията може също да бъде свързана с хипокалиемия.

Психични нарушения

Нечести: Безсъние
Редки: Възбуда, обърканост, депресия



Много редки: Агресия, халюцинации

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие
Нечести: Замаяност, парестезии, сомнолентност
Редки: Нарушения на вкуса

Нарушения на очите

Редки: Замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Световъртеж

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: Бронхоспазъм

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, запек, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
Нечести: Сухота в устата
Редки: Стоматит, гастроинтестинална кандидоза
С неизвестна честота: Микроскопичен колит

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Повишение на чернодробните ензими
Редки: Хепатит с или без жълтеница
Много редки: Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с придружаващо чернодробно заболяване

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария
Редки: Алоpecia, фоточувствителност
Много редки: Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)
С неизвестна честота: Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Фрактури на бедрото, китките или гръбначния стълб (вж. точка 4.4)
Редки: Артралгия, миалгия
Много редки: Мускулна слабост

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: Интерстициален нефрит; при някои пациенти едновременно е съобщавано за бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: Гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Отпадналост, повишено изпотяване

Съобщаване нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Към настоящия момент данните за преднамерено предозиране са много ограничени. При прием на 280 mg езомепразол са описани симптоми от страна на стомашно-чревния тракт и слабост. Приемът на еднократни дози от 80 mg не е предизвикал нежелани събития.

Не е известен специфичен антидот.

Езомепразол се свързва в много висока степен с плазмените протеини и поради това не може да се отстрани 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: инхибитор на протонната помпа, АТС код: A02BC05

Езомепразол е *S*-изомер на омепразол и намалява стомашната киселинна секреция чрез високо специфичен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталните клетки. И *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 инхибира ензима H^+ , K^+ -АТФ-аза - протонната помпа и потиска както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

Фармакодинамични ефекти

Ефект върху стомашната киселинна секреция

След перорален прием на 20 mg и 40 mg езомепразол началото на ефекта настъпва в рамките на 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 %, измерена 6-7 часа след приема на петия ден.

След пет дни перорален прием на 20 mg и 40 mg езомепразол стойността на стомашното рН се задържа над 4 в продължение на средно време 13 и 17 часа от 24 часовия период при пациенти с ГЕРБ. Процентът пациенти, приемащи 20 mg езомепразол, при които стомашното рН е поддържано над 4 в продължение на най-малко 8, 12 и 16 часа е бил съответно 76 %, 54 % и 24 %. Съответните проценти при прием на 40 mg езомепразол са били 97 %, 92 % и 56 %.

При използване на АUC като заместващ показател за плазмената концентрация е доказана връзката между потискането на стомашната секреция и експозицията.

Терапевтични ефекти от инхибиране на киселинността

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 не е необходима последваща монотерапия с антисекреторни лекарства за ефективно излекуване на язва и купиране на симптомите при неусложнени дуоденални язви.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, пациенти с ендоскопски диагностицирано кървене от пептична язва, характеризирани като Forrest Ia, Ib, Pa или Pb (9 %, 43 %, 38 % и 10 % съответно), са били рандомизирани да получават езомепразол инфузионен разтвор (n = 375) или плацебо (n = 389). След ендоскопска хемостаза, в продължение на 72 часа пациентите получавали или 80 mg езомепразол като 30-минутна интравенозна инфузия последвано от непрекъснатата инфузия от 8 mg/h, или плацебо. След началния период от 72 часа, всички пациенти получавали в продължение на 27 дни 40 mg езомепразол перорално за потискане на киселинността. Процентът на поява на повторно кървене в рамките на 3 дни, бил 5,9 % в групата на езомепразол в сравнение с 10,3 % в плацебо групата. 30 дни след приключване на лечението, процентът на поява на повторно кървене в групата на езомепразол спрямо групата на плацебо бил съответно 7,7 % спрямо 13,6 %.

Други ефекти, свързани с потискането на киселинната секреция

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти серумният гастрин се увеличава в отговор на намалената киселинна секреция. Също така CgA се повишава в резултат на понижената стомашна киселинност. Повишаване нивото на CgA може да попречи при изследване на невроендокринни тумори.

Наличните литературни данни посочват, че лечението с инхибитор на протонната помпа трябва да бъде преустановено от 5 дни до 2 седмици преди измерванията на CgA. Това се прави, за да се даде възможност нивата на CgA, които могат да бъдат фалшиво завишени след лечение с инхибитор на протонната помпа, да се върнат в референтни граници.

Повишаване на броя ECL клетки, вероятно свързано с повишените серумни нива на гастрин, е наблюдавано при деца и възрастни, лекувани продължително с езомепразол.

Счита се, че тези находки нямат клинично значение.

При продължително лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на стомашни glandуларни кисти. Тези промени, които са физиологично следствие на продължителното потискане на киселинната секреция, са доброкачествени и изглеждат обратими.

Понижената стомашна киселинност в резултат от различни въздействия, включително на инхибитори на протонната помпа, води до нарастване броя на бактериите в стомаха, които са нормални обитатели на стомашно-чревния тракт. Терапията с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*, а при хоспитализирани пациенти - вероятно и причинени от *Clostridium difficile*.

Клинична ефективност

В две клинични проучвания с използване на ранитидин като активно вещество в сравнителната група, езомепразол показва по-добър ефект при лечение на стомашна язва при пациенти приемащи НСПВС, включително COX-2 селективни НСПВС.

В две клинични проучвания с плацебо като сравнителна група, езомепразол показва по-добър ефект при профилактика на стомашна и дуоденална язва при пациенти, приемащи НСПВС (на възраст > 60 и/или с предшестваща язва), включително COX-2 селективни НСПВС.



Педиатрична популация

В изследване при педиатрични пациенти с ГЕРБ (на възраст от < 1 до 17 години), лекувани продължително с ИПП, при 61 % от децата е наблюдавана минимална степен на хиперплазия на ECL клетки с неизвестна клинична значимост и без развитие на атрофичен гастрит или карциноидни тумори.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Езомепразол е нестабилен в кисела среда и поради това се прилага перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули. Превръщането в R-изомер *in vivo* е незначително. Абсорбцията на езомепразол е бърза, като максималните плазмени концентрации настъпват приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64 % след еднократна доза от 40 mg и се повишава до 89 % след многократно приложение веднъж дневно. При 20 mg езомепразол стойностите са респективно 50 % и 68 %.

Едновременният прием на храна забавя и намалява резорбцията на езомепразол, въпреки че това не повлиява значимо действието на езомепразол върху стомашната киселинност.

Разпределение

Обем 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 изцяло от системата на цитохром P₄₅₀ (CYP). Основната част от метаболизма на езомепразол зависи от полиморфния CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил- метаболитите на езомепразол. Останалата част зависи от друга специфична изоформа- CYP3A4, отговорна за образуването на езомепразол сулфон, основният метаболит в плазмата.

Елиминиране

Показателите по-долу отразяват предимно фармакокинетиката при индивиди с функционално активен CYP2C19 ензим, бързи метаболитатори.

Общият плазмен клирънс е около 17 l/h след еднократна доза и около 9 l/h след многократно приложение. Плазменият полуживот е около 1,3 часа след многократно прилагане веднъж дневно. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между дозите без тенденция за кумулиране при еднократно дневно приложение.

Основните 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 останалата част - 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 е дозозависимо и води до повече от пропорционално на дозата увеличение на AUC след многократно прилагане. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на понижаване на метаболизма при първо преминаване ('first pass') и системния клирънс, причинено вероятно от инхибирането на ензима CYP2C19 от езомепразол и/или неговия сулфонов метаболит.

Специални популации

Бавни метаболитатори



Приблизително при $2,9 \pm 1,5$ % от популацията липсва функционално активен CYP2C19 ензим и те са наречени бавни метаболитатори. При такива индивиди метаболизирането на езомепразол вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократен прием на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата концентрация-време е била приблизително 100 % по-голяма при бавните метаболитатори, отколкото при лицата с функционално активен CYP2C19 ензим (бързи метаболитатори). Средните максимални плазмени концентрации са повишени с около 60 %. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.

Пациенти в старческа възраст

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

Пол

След еднократно прилагане на 40 mg езомепразол средната площ под кривата концентрация-време е приблизително 30 % по-голяма при жените, отколкото при мъжете. Не са установени междуполови различия след многократно прилагане веднъж дневно. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.

Чернодробно увреждане

Метаболизмът на езомепразол при болни с лека до умерена степен на чернодробно увреждане може да бъде нарушен. 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 превишава максималната доза от 20 mg. Езомепразол или основните 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.

Педиатрична популация

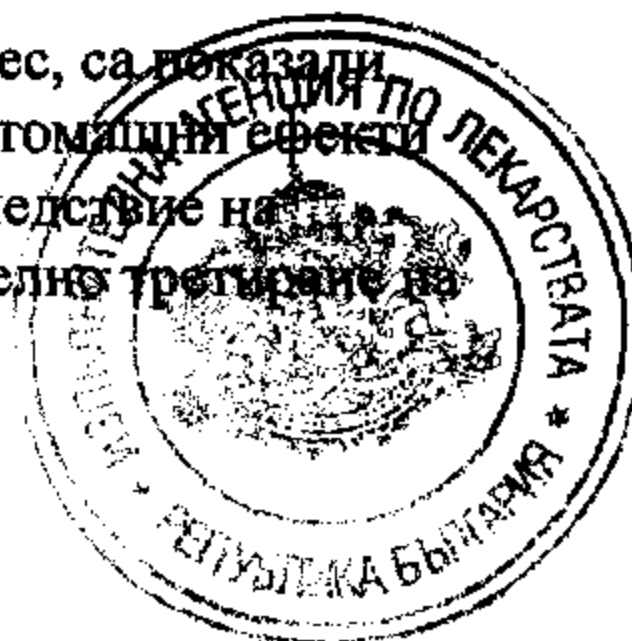
Юноши на възраст 12-18 години

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 сходни със стойностите, наблюдавани при възрастни и за двете дозировки на езомепразол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не-клинични данни от конвенционални изпитвания не установяват особени рискове за човека въз основа на фармакологична безопасност, токсичност след многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност по отношение на репродуктивност и развитие. Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, близки до тези от клинични проучвания експозиция 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 образуване на карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъховете се дължат на продължителната изявена хипергастринемия вследствие на намалената продукция на солна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза (3сР & 15сР) (Е464)

Захарни сфери (Захароза 80,0-91,5 %, царевично нишесте 8,5-20,0 %, течна глюкоза макс. 5,0 %, пречистена вода, макс. 1,5 %)

Талк (Е553)

Съполимер на метакриловата киселина-етакрилат (1:1) 30 % дисперсия

Триетил цитрат (Е1505)

Макрогол 6000

Целулоза, микрокристална (РН 102) (Е460)

Стеарилов алкохол

Кросповидон CL-SF (Е1202)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Microcellac 100 (75 части лактоза монохидрат и 25 части целулоза, микрокристална)

Магнезиев стеарат (Е572)

Титанов диоксид (Е171)

Железен оксид, червен (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Aluminium-Aluminium блистер.

Опаковка

Блистери с 10 (1 x 10), 20 (2 x 10) или 30 (3 x 10) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приложение чрез стомашна сонда

1. Поставете таблетката в подходяща спринцовка и напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и 5 ml въздух. За някои сонди е необходима дисперсия в 50 ml вода, за да се предотврати запушване на сондата от пелетите.

2. Незабавно разклатете спринцовката в продължение на 2 минути, за да диспергирате таблетката.

3. Задръжте спринцовката с върха нагоре и проверете дали не е запушена.

4. Прикрепете спринцовката към сондата като я задръжате в същото положение.



5. Разклатете спринцовката и я насочете с върха надолу. Инжектирайте незабавно 5-10 ml в сондата. Обърнете спринцовката след инжектирането и я разклатете (спринцовката трябва да се държи с върха нагоре, за да не се запуши).

6. Обърнете спринцовката с върха надолу и веднага инжектирайте още 5-10 ml в сондата. Повторете тази процедура докато спринцовката се изпразни.

7. Ако е необходимо да се отмие останалата в спринцовката утайка, напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете стъпка 5. За някои сонди са необходими 50 ml вода.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen IPCo S.à.r.l
5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20120496

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

Дата на първо разрешаване 08.10.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.2017

