

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еманера 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Еманера 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Emanera 20 mg gastro-resistant capsules, hard
Emanera 40 mg gastro-resistant capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100136/37
Разрешение №	29107-8, 17-04-2015
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еманера 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 20 mg езомепразол (*esomeprazole*) (като магнезиев дихидрат).

Еманера 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

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

Помощни вещества с известно действие:

	20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули	40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
захароза	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

стомашно-устойчиви твърди капсули

20 mg:

Тялото и капачето на капсулата са светло розови. Капсулите съдържат бели до почти бели пелети.

40 mg:

Тялото и капачето на капсулата са почти розови. Капсулите съдържат бели до почти бели пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еманера капсули са показани за лечение на:

Възрастни

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, изискващи продължително лечение с НСПВС:

- заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВС.
- профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВС при рискови пациенти

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

Лечение на синдром на Zollinger Ellison

Деца на възраст над 12 години

Гастроезофагиална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлуксен езофагит
- дългосрочно лечение на пациенти с излекуван езофагит за предотвратяване на повторна поява
- симптоматично лечение на гастроезофагиална рефлуксна болест (ГЕРБ).

В комбинация с антибиотици при лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и деца над 12 години:

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 възрастните пациенти могат да приемат 20 mg веднъж дневно при нужда. При пациенти лекувани с НСПВЛ, при които е налице риск от развитие на стомашна язва и язва на дванадесетопръсника при последващото лечение, контрол на симптоматиката не се препоръчва приемане на лекарствения продукт при нужда.

Възрастни:



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

- *заздравяване на дуоденална язва, свързана с Helicobacter pylori*
 - *предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с Helicobacter pylori*
- 20 mg Еманера с 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин - всичките два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Пациенти, нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВС

- *Заздравяване на стомашна язва свързана с НСПВС:*
Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 4-8 седмици.
- *Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВС 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

40 mg веднъж дневно за 4 седмици след i.v.индуцирана превенция на кървене при пептична язва.

Лечение на синдром на Zollinger Ellison

Препоръчаната първоначална доза е Еманера е 40 mg два пъти дневно. В следствие 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.

Деца на възраст над 12 години:

Лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori*

При избора на подходяща комбинирана терапия, трябва да бъдат взети в предвид официалните национални, регионални и локални упътвания относно бактериалната устойчивост, продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни), и подходящото използване на антибактериални агенти. Лечението трябва да бъде наблюдавано от специалист.

Препоръчителната дозировка е:

Тегло	Дозировка
30 - 40 kg	Комбинация от два антибиотика: Еманера 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7.5 mg/kg телесно тегло се приемат заедно два пъти дневно за една седмица
> 40 kg	Комбинация с два антибиотика: Еманера 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се приемат заедно два пъти дневно за една седмица

Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с 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 Еманера (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Деца под 12 годишна възраст

Еманера не трябва да се прилага при деца под 12 годишна възраст, тъй като няма налични данни.

Начин на приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели с течност. Капсулите не трябва да се дъвчат или смачкват.

Да не се поглъща капсула десикант, която е поставена в контейнера.

При пациенти, които се затрудняват да преглъщат, капсулите могат да се отворят и пелетите да се смесят с половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно-устойчивото покритие може да се разтвори. Течността с пелетите се изпива незабавно или в рамките на 30 минути. Чашата се изплаква с половин чаша вода и съдържанието се изпива. Пелетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

При пациенти, които не могат да поглъщат, капсулите 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 някоя друга съставка на лекарствения продукт, изброени в точка 6.1.

Подобно на други инхибитори на протонната помпа, езомепразол не трябва да се прилага с атазанавир и нелфинавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални 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 редуция 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 Еманера може да завоалира симптомите и да забави диагнозата.

Пациентите на продължително лечение (особено тези, които получават терапия за повече от година) трябва да са под редовно наблюдение.

На пациентите, които се лекуват само при нужда, трябва да се обърне внимание да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако симптомите им променят характера си. 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 езомепразола (виж точка 4.5).

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се има предвид възможните лекарствени взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е мощен инхибитор на СУРЗА4 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.

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

Едновременната употреба на езомепразол с атазанавир не е препоръчителна (виж раздел 4.5). Ако се прецени, че комбинирането на атазанавир с инхибитори на протонната помпа е неизбежно, се препоръчва внимателен мониторинг с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир, като не бива да се надвишава 20 mg езомепразол.

Езомепразол, както всички киселинно-блокиращи лекарства, може да намали абсорбцията на витамин В12 (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да бъде взето под внимание при пациенти, с ниски стойности или при наличие на рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при продължителна терапия.

Езомеразол е CYP2C19 инхибитор. При започващо или при приключващо лечение с езомепразол е необходимо да се има предвид потенциалното взаимодействие с лекарства, метаболизиращи се от CYP2C19. Наблюдава се взаимодействие между клопидоргел и омепразол (виж точка 4.5). Клиничното значение на тези взаимодействия не е ясно. За да се преотврати това, като предпазна мярка може да се използва комбинация от езомепразол и клопидоргел.

Влияние върху лабораторните тестове

Повишените нива на СgА (СgА) могат да променят изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това влияние, лечението с езомепразол трябва временно да бъде спряно за най-малко 5 дни преди измерването на СgА (виж точка 5.1).

Хипомагнезиемия

При пациенти, лекувани с инхибитори на протонната (ИПП) като езомепразол в продължение на най-малко три месеца, а в повечето случаи и на година, има съобщения за тежка хипомагнезиемия. Сериозни прояви на хипомагнезиемия като гадене, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, могат да се проявят, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. При повечето от засегнатите пациенти хипомагнезиемията преминава след прием на магнезиеви добавки и прекратяване на лечението с ИПП.

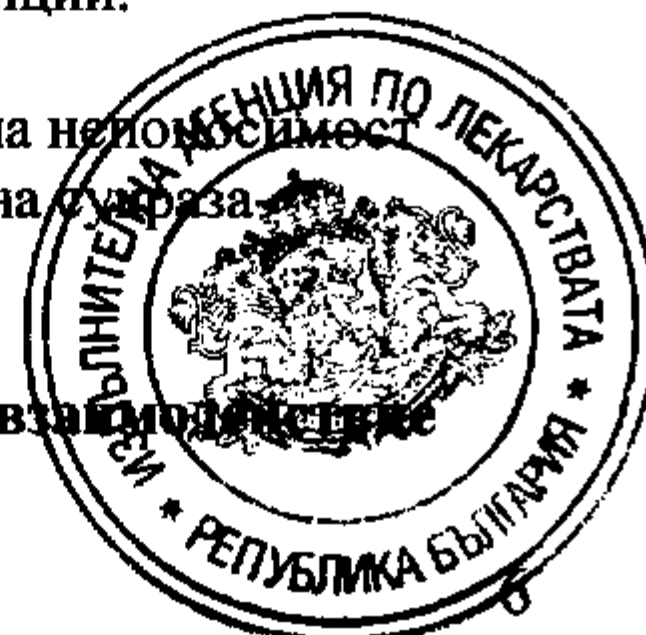
При пациенти, за които се очаква, че ще бъдат на продължителна терапия, или които приемат ИПП с дигоксин или лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), е необходимо медицинските специалисти да вземат под внимание измерването на магнезиевите нива преди започване на лечението с ИПП, както и периодично по време на терапията.

Фрактури на бедро, китка или гръбначен стълб

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози продължително време (над 1 година) могат слабо да повишат риска от фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб, предимно при пациенти в напреднала възраст или при наличие на други рискови фактори. Подробни изследвания, показват, че инхибиторите на протонната помпа, могат да повишат общият риск от фрактури с 10-40%. Част от това повишаване може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите, рискови за остеопороза, трябва да получат, според съвременните клинични насоки, адекватен прием на витамин D и калций.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Ефекти на езомепразола върху фармакокинетиката на други лекарства

Лекарствени продукти с рН зависима абсорбция

Супресията на стомашната киселина по време на лечение с езомепразол и други ИПП може да намали или увеличи резорбцията на лекарствени продукти с рН зависима абсорбция. Както и при употребата на други лекарствени продукти, които намаляват стомашната киселинност, абсорбцията на лекарствени продукти като кетоконазол, итраконазол и ерлотиниб 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 хора повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от десет пациента). Дигоксинова токсичност рядко се съобщава. Въпреки всичко това е необходимо да се вземе под внимание, когато езомепразол се прилага във високи дози при пациенти в напреднала възраст. Необходим е засилен терапевтичен мониторинг на дигоксин.

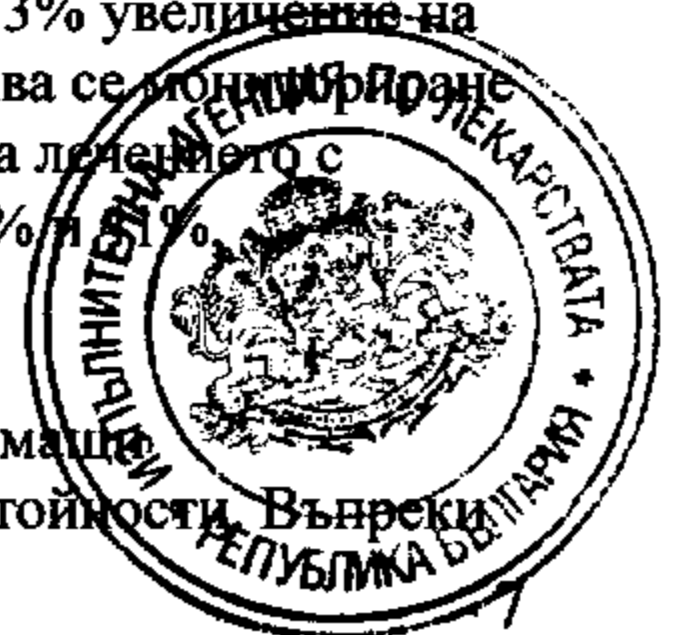
Има съобщения за взаимодействие на омепразола с някои протеазни инхибитори.

Клиничното значение и механизма на тези докладвани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно рН по време на лечението с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни взаимодействия са чрез инхибирането на CYP 2C19. За понижени серумни нива на атазанавир и нелфинавир е съобщавано при комбинирането с омепразол, като едновременният им прием не се препоръчва. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до значително намаляване на експозицията на атазанавир (приблизително 75% намаление на AUC, C_{max} и C_{min}). Увеличаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) с атазанавир 400 mg / ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до значително намаляване на експозицията на атазанавир с приблизително 30%, сравнено с експозицията наблюдавана при атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg веднъж дневно, без омепразол. Едновременният прием на омепразол (40 mg дневно) намалява средният AUC, C_{max} и C_{min} , на нелфинавир с 36-39 % и средно AUC, C_{max} и C_{min} за фармакологично активният метаболит M8 е намален със 75-92%. Докладвани са повишени серумни нива (80-100%) на саквинавир (при едновременен прием с ритановир) по време на лечението със омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg веднъж дневно не е имало ефект върху експозицията на лопинавир (при едновременен прием на ритонавир). Поради сходните фармакологични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременният прием на езомепразол и атазанавир не се препоръчва, а едновременният прием на езомепразол и нелфинавир е противопоказан.

Лекарства, метаболизиращи чрез CYP2C19

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразола. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19, като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези лекарства може да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Това трябва да се има предвид, особено когато се предписва за лечение при нужда. Едновременното приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на субстрати на CYP2C19 на диазепама. Едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 13% увеличение на най-ниските плазмени нива на фенитоина при болни с епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоина при започване или прекъсване на лечението с езомепразол. Омепразол (40 mg веднъж дневно) повишава C_{max} и AUC_T с 15% и 19% респективно на вориконазол.

В рамките на клинично проучване времето за съсирване при пациенти, приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варафарин не превишава допустимите стойности. Въпреки



това, след пускане на пазара, са наблюдавани няколко изолирани случая с клинична значимост на повишено ниво на INR. Препоръчва се лекарско наблюдение на пациентите, които започват и прекратяват едновременно прием на езомепразол с варфарин или други кумаринови производни.

Омепразол, както и езомепразол, действа като инхибитор на CYP2C19. Омепразол, приет в доза от 40 mg при здрави доброволци в кросоувър проучване повишава C_{max} и AUC за цилостазол с 18% и 26%, съответно, и един от неговите активни метаболити с 29% и 69% съответно.

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 (виж и раздел 4.4.).

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

Изследванията, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и напроксен или рофекоксиб, не показват каквито и да било клинично значими фармакокинетични взаимодействия по време на краткосрочни проучвания.

Резултати от изследвания при здрави доброволци са показали, че фармакокинетични (ФК)/фармакодинамични (ФД) взаимодействия между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg поддържаща дневна доза) и езомепразол (40 mg перорална доза) имат за резултат понижена експозиция на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% и поножено максимално инхибиране (АДФ-индуцирано) на тромбоцитната агрегация средно с 14%.

При изследване при здрави доброволци, когато клопидогрел е приложен заедно с фиксирана дозова комбинация езомепразол 20 mg + ацетилсалицилова киселина 81 mg се наблюдава понижена експозиция на активния метаболит на клопидогрел със средно 40%, спрямо самостоятелно приложение на клопидогрел. Обаче, максималните нива на инхибиция на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация при тези лица е еднаква в групите на клопидогрел и клопидогрел + комбинирания (езомепразол + АСК) продукт, вероятно поради едновременното приложение на ниска доза АСК.

Противоречиви данни от клиничните проучвания на ФК/ФД взаимодействия на езомепразол по отношение на значими сърдечно-съдови инциденти са получени както при обсервационни, така и при клинични проучвания. Като предпазна мярка едновременната употреба на клопидогрел трябва да се избягва.

Неизвестни механизми

Докладвано е, че едновременното прилагане на езомепразол повишава серумните нива на такролимус.

Когато се приема заедно с ИПП, е докладвано, че нивата на метотрексат се повишават при някои пациенти. При прием на високи дози метотрексат може да се наложи временно прекратяване на приема на езомепразол.

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на езомепразол

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, може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. CYP2C19 и CYP3A4 инхибитор вориконазол увеличава AUC на омепразол с 280%. Корекция на дозата на езомепразол не се изисква при тези ситуации. Въпреки това, адаптиране на дозата трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и когато е показано продължително лечение.

Лекарства, за които се знае, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4, или и двете (като например рифампицин или жълт кантарион) могат да доведат до понижени серумни нива на езомепразол, чрез засилване на неговият метаболизъм.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за експозиция на езомепразол по време на бременност.

Епидемиологични изследвания с рацемичната смес омепразол при голяма експозиция по време на бременност не показват малформативни или фетотоксични 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. Поради това засега е уместно въздържане от употреба на езомепразол при бременни жени.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол и от пост-маркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата.

Според честотата нежеланите реакции се делят на:

- много чести ($\geq 1/10$)
- чести ($> 1/100, < 1/10$)
- нечести ($> 1/1\ 000, < 1/100$)
- редки ($> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- много редки $< 1/10\ 000$, с неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

	чести	нечести	редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			левкопения, тромбоцитопения	агранулоцитоза, панцитопения	
Нарушения			реакции на		



на имунната система			свръхчувствителност напр. треска, ангиоедем и анафилактични реакции/шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		периферен едем	хипонатриемия		хипомагниемия (виж раздел 4.4); тежката хипомагниемия може да корелира със хипокалциемия
Психиатрични и нарушения		инсомния	възбуда, безпокойство, депресия	агресия, халюцинации	
Нарушения на нервната система	главоболие	замаяност, парестезия, сънливост	нарушения на вкуса		
Нарушения на зрението			замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		вертиго			
Респираторни, торакални и медиастенални и нарушения			bronхоспазъм		
Гастроинтестинални нарушения	коремна болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане	сухота в устата	стоматит, гастроинтестинална кандидиаза		микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения		повишаване на чернодробните ензими	хепатит с или без жълтеница	чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		дерматит, пруритус, обрив, уртикария	алопеция, фоточувствителност	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)	
Нарушения		фрактури на	артралгия,	мускулна	



на мускулноскелетната система и съединителната тъкан		бедро, китка или гръбначен стълб (виж раздел 4.4)	миалгия	слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				интерстициален нефрит, при някои пациенти е докладвана едновременно бъбречна недостатъчност	
Нарушения на репродуктивната система и гърдите				гинекомастия	
Общи нарушения и от мястото на приложението			неразположение, повишено потене		

Фармакотерапевтична група: Лекарства за киселинно-асоциирани нарушения, инхибитор на протонната помпа АТС код: А02В С05

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.

Ефект върху стомашната киселинна секреция

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 пациентите, 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%.

Използвайки АUC като заместител на параметър за плазмената концентрация, връзката между инхибирането на киселинната секреция и експозицията е видна.

Терапевтични ефекти на инхибирането 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 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, пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва като Forrest Ia, Ib, IIa или IIb (9%, 43%, 38% и 10 % респективно), 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 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 езомепразол за киселинна супресия. Процентът на поява на повторно кървене след по-малко от 3 дни, бил 5,9% в групата на езомепразол в сравнение с 10,3% в плацебо-групата. На 30-я ден 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 инхибирането на киселинната секреция

По време на лечение с антисекреторни лекарства серумният гастрин се увеличава съответно на намалената стомашна киселинна секреция. Хромогранин А (CgA) също се повишава поради намалената стомашна киселинност. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на следващата за



невроендокринни тумори. Литературни данни сочат, че инхибиторът на протонната помпа трябва да бъде спрял 5 до преди измерванията на CgA. Ако нивата на CgA и гастрин не се нормализират след 5 дни, измерванията трябва да се повторят 14 дни след прекратяване на лечението с езомепразол.

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

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. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter* и, при хоспитализирани пациенти е възможно също *Clostridium difficile*.

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

В две клинични изпитвания в сравнение с плацебо, езомепразол показва по-добър ефект при профилактика на стомашна и двуденална язва при пациенти на НСПВС (на възраст >60 и/или с

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

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. Фармакокинетиката на езомепразол е изследвана при дози до 40 mg два пъти дневно. Площта под кривата концентрация-време се увеличава при многократно прилагане на езомепразола. 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 езомепразола и/или неговия сулфонов метаболит. 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 езомепразол се екскретира като метаболити в урината, а остатъкът - с фекалиите. Под 1% от изходното лекарство се открива в урината.

Специални групи пациенти

Приблизително при 2.9±1.5% от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитатори. При тези лица метаболизмът на езомепразола вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата концентрация-време е била приблизително 100% по-голяма при слабите метаболитатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (силни метаболитатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

Старческа възраст

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

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 езомепразола

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 езомепразола. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg.

Езомепразол и главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с намалена бъбречна функция. Тъй като през бъбреците се извършва екскрецията на метаболитите на езомепразола, но не и елиминирането на изходното съединение, не се очакват промени в метаболизма на езомепразола при пациенти с увредена бъбречна функция.

Педиатрична популация

Юноши 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 юноши 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

Предклиничните проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на токсичността след многократно третиране, генотоксичността и репродуктивната токсичност. Изследванията за карценогенност 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

Ядро на капсулата (пелети):

Захароза

Царевично нишесте

Повидон К30

Натриев лаурилсулфат

Поли(винилов алкохол)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3000

Макрогол 6000

Талк

Тежък магнезиев карбонат

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1), дисперсия 30%

Полисорбат 80

Капсулна обвивка:

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Блистерна опаковка, състояща се от OPA/Al/PE + DES филм/Al + PE фолио
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Блистерна опаковка, състояща се от OPA/Al/PVC/Al фолио

Да се съхранява под 30°C.

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



HDPE контейнер

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (OPA-Al-PE + DES филм/Al + PE фолио): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 стомашно-устойчиви твърди капсули, в кутия.

Блистерна опаковка, състояща се от (OPA/Al/PVC/Al фолио): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 стомашно-устойчиви твърди капсули, в кутия.

HDPE контейнер с PP запушалка и сушител: 98 стомашно-устойчиви твърди капсули, в кутия.
Да не се поглъща капсулата със сушител, сложена в контейнера.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

Приложение чрез стомашна сонда

1. Отворете капсулата и изсипете пелетите в подходяща спринцовка и напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и приблизително 5 ml въздух.
За някои сонди, е необходима дисперсия в 50 ml вода за предотвратяване на запушване на сондата от пелетите.
2. Незабавно разклатете спринцовката за разпределение на гранулите в суспензия.
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. Напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете стъпка 5, ако има нужда да се отбие вещество. За някои сонди са необходими 50 ml вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

