

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Axapum 81 mg/20 mg hard capsules
Аксанум 81 mg/20 mg твърди капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20110629
Разрешение № 22015-6 21.07.2018
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа ацетилсалицилова киселина (*acetylsalicylic acid*) (с незабавно освобождаване) и езомепразол (*esomeprazole*) стомашно-устойчиви пелети:
81 mg ацетилсалицилова киселина и 20 mg езомепразол (като езомепразол магнезиев трихидрат).

Помощни вещества с известен ефект: Захароза (в захарни сфери) до 13,7 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда (капсула)

Състояща се от две части твърда желатинова капсула с розово-червена долна част и сива горна част. Горната част е с радиални надписи с черно мастило „Е 20 mg” и „А 81 mg”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Превенция на тромботични сърдечно- и мозъчно-съдови инциденти при пациенти, изискващи продължително лечение с ацетилсалицилова киселина в ниска доза, и такива които се нуждаят от профилактика срещу развитието на свързани с прием на ацетилсалицилова киселина язви на стомаха и/или дванадесетопръстника.

Нуждата трябва да се оценява индивидуално и показанията за лечение може да се базират на наличните консенсусни препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Обичайната доза е 1 капсула веднъж дневно. Капсулата трябва да се поглъща цяла с течност. Не трябва да се дъвче или смачква.

Нарушена бъбречна функция

Поради съдържащата се в него ацетилсалицилова киселина, Ахалит е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3), а при съпътстващо лечение с диуретици трябва да се има предвид рискът от задържане на течности и нарушаване на бъбречната функция.

Нарушена чернодробна функция

Поради съдържащата се в него ацетилсалицилова киселина, Ахалит е противопоказан при пациенти с чернодробна цироза (вж. точка 4.3), а при съпътстващо лечение с диуретици трябва да се има предвид рискът за задържане на течности и нарушаване на бъбречната функция.

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация



Ахалум не трябва да се използва при деца на възраст под 18 години поради липса на данни.

4.3 Противопоказания

Ахалум е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина, езомепразол и субституирани бензимидазоли, или към някое от помощните вещества.

Поради наличието на кръстосани реакции, Ахалум е противопоказан при пациенти, които реагират със симптоми на астма, ринит или уртикария на приложението на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства.

Поради съдържащата се в него ацетилсалицилова киселина, Ахалум е противопоказан също при пациенти с хемофилия, хеморагия на тънкото или дебелото черво или друг вид кървене като цереброваскуларна хеморагия, тромбоцитопения, чернодробна цироза, тежка сърдечна недостатъчност или тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация под 30 ml/min).

Ахалум не трябва да се използва едновременно с нелфинавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Рисковите фактори за язви при пациенти, получаващи ниски дози ацетилсалицилова киселина включват предишна история на стомашна язвена болест (включително и нейните усложнения), едновременно лечение с антикоагуланти, кортикостероиди и/или НСПВЛ, възраст ≥ 60 години с история за коронарна артериална болест или възраст ≥ 65 години, или наличието на инфекция с *Helicobacter pylori*.

Не се препоръчва употребата на Ахалум при спешни сърдечно-съдови състояния.

Ацетилсалицилова киселина

При пациенти с нарушения на хемостазата и при такива, лекувани с антикоагуланти, трябва да се подхожда с повишено внимание. Може да се препоръча повишено внимание също така при пациенти, приемащи SSRI и/или други антиагреганти. При пациенти с лека до умерено тежка сърдечна недостатъчност, бъбречни или чернодробни нарушения, особено такива на лечение с диуретици, рискът от задържане на течности и нарушаване на бъбречната функция трябва да се има предвид.

Също така с внимание трябва да се подхожда при пациенти с анамнеза за астма, сенна хрема и хронични заболявания на дихателните пътища, както и всякакви други известни алергии.

Ацетилсалициловата киселина понижава екскрецията на пикочна киселина при прием в ниска доза. Това може да причини пристъп на подагра при предразположени пациенти (вж. точка 4.5).

Препоръчва се пациентите с анамнеза за язва на стомаха и/или дванадесетопръстника, или при свързани с язва усложнения, да се изследват за инфекция с *Helicobacter pylori*, преди да започнат лечение с ниско-дозирана ацетилсалицилова киселина; терапия за ерадикация трябва да се има предвид ако се докаже инфекция.

Ахалум не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с езомепразол/ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.6).

Пациентите трябва да информират лекарите и стоматолозите, че приемат Ахалум преди планиране на хирургична интервенция и преди започване на прием на друг лекарствен продукт. Когато се обсъжда планова операция, лечението с Ахалум трябва да се преоцени и да се обсъди дали не е необходимо временното му спиране. Ако пациентите трябва временно да спрат антиагрегантна терапия, приемът на Ахалум трябва да бъде преустановен поне 7 дни преди операцията.

Езомепразол



При наличието на каквито и да е обезпокоителни симптоми (напр. значително непреднамерено отслабване на телло, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена), както и при съмнение за стомашна язва или установяване на такава, трябва да се изключи злокачествено заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да облекчи симптомите му и да забави диагнозата.

Пациентите на дългосрочно лечение (особено тези, лекувани повече от година), трябва да са под редовно наблюдение.

Едновременното приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако се прецени, че едновременната употреба на атазанавир и инхибитор на протонната помпа не може да се избегне, стриктно клинично наблюдение се препоръчва в комбинация с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; дозата на езомепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или приключване на лечението с езомепразол, трябва да се има предвид потенциалът за взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19. Наблюдавано е лекарствено взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това взаимодействие не е ясна. Употребата само на езомепразол с клопидогрел не трябва да се насърчава. Употребата на Ахацил с клопидогрел следва да се преценява индивидуално за всеки пациент, като се вземе предвид дали очакваната полза надвишава рисковете (вж. точка 4.5).

Хипомагнезиемия

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

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

Костна фрактура

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

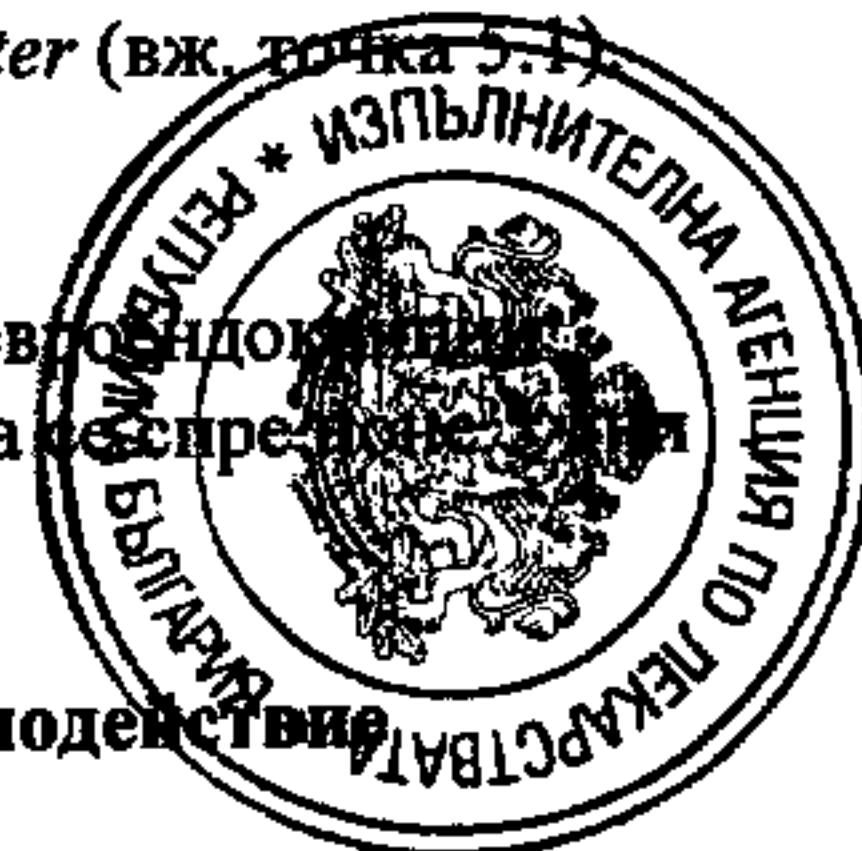
Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат този лекарствен препарат.

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

Взаимодействия с лабораторни изследвания

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе изследванията за невронендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с езомепразол трябва да се прекрати преди определянето на нивото на CgA (вж. точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие



Ацетилсалицилова киселина

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ): Хипонатриемичните и антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите могат да бъдат подтиснати при едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина, в резултат на индиректните ѝ ефекти върху ренин-ангиотензин конвертиращата система.

Ацетазоламид: Едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина и ацетазоламид може да доведе до висока плазмена концентрация на ацетазоламид (и прояви на токсичност) поради конкурентна секреция в бъбречните тубули.

Антикоагулантно лечение/инхибитори на тромбоцитната агрегация различни от ацетилсалицилова киселина: Пациентите на антикоагулантно лечение са с повишен риск от кървене вследствие на лекарствени взаимодействия и ефектът върху тромбоцитите. Ацетилсалициловата киселина може да измести варфарина от местата за свързване с плазмените протеини, което води до удължаване както на протромбиновото време, така и на времето на кървене. Комбинация от антикоагулантна терапия и ацетилсалицилова киселина трябва да се прилага с внимание поради повишен риск от кървене. Повишен риск от кървене съществува и при комбиниране на ацетилсалицилова киселина с други антиагреганти.

Антиконвулсанти: Салицилатът може да измести свързаните с протеини фенитоин и валпроева киселина, което води до понижаване на общата концентрация на фенитоина и до повишаване на плазмените нива на валпроевата киселина.

Бета-блокери: Антихипертензивните ефекти на бета-блокерите могат да бъдат подтиснати при едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина, поради инхибирането на бъбречните простагландини, което води до намален бъбречен кръвоток и задръжка на соли и течности.

Диуретици: Ефикасността на диуретиците при пациенти с подлежащо бъбречно или сърдечно-съдово заболяване може да се намали при едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина, вследствие инхибирането на бъбречните простагландини, което води до намален бъбречен кръвоток и задръжане на соли и течности.

Метотрексат: Салицилатът може да инхибира бъбречния клирънс на метотрексата, което води до миелотоксичност, особено при пациенти в старческа възраст или такива с бъбречно увреждане. Комбинация от метотрексат и салицилова киселина трябва да се прилага с повишено внимание.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): Едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина с НСПВС може да повиши риска от стомашна и/или дуоденална язва и кървене, или да доведе до намалена бъбречна функция.

Налице са противоречиви резултати от експериментални проучвания, според някои от които има намаление в инхибиращия ефект върху тромбоцитната агрегация от ацетилсалицилова киселина при едновременно приложение с ибупрофен. Липсват ясни резултати, доказващи редукция на сърдечно-съдовите ефекти на ацетилсалициловата киселина от ибупрофен. Клиничната значимост на това потенциално взаимодействие не е известна.

Употребата на кортикостероиди също може да повиши риска от горна стомашна и/или дуоденална язва, или кървене.

Орални антидиабетни средства: Умерени дози ацетилсалицилова киселина могат да повлияят на ефикасността на оралните антидиабетни средства, което да доведе до хипогликемия.

Урикозурични средства (пробенецид и сулфинпиразон): Салицилатите антагонизират урикозуричното действие на урикозуричните средства.



Езомепразол

Потискането на стомашната киселинна секреция по време на лечението с езомепразол и други ИПП може да намали или повиши резорбцията на някои лекарствени продукти със зависима от вътрестомашното pH резорбция. Както и при употреба на други лекарствени продукти, които намаляват вътрестомашната киселинност, резорбцията на лекарствени продукти като кетоназол, итраконазол и ерлотиниб може да се намали, а резорбцията на дигоксин да се повиши по време на терапия с езомепразол. Едновременната употреба на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци води до повишаване на бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от всеки десет доброволци).

Има съобщения, че омепразол взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмът на тези съобщавани взаимодействия невинаги са известни. Повишено стомашно pH по време на лечение с омепразол може да доведе до промяна в резорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействия са чрез инхибиране на CYP2C19. При атазанавир и нелфинавир е съобщавано намаление в плазмените им нива, когато са прилагани заедно с омепразол, и тяхното съпътстващо приложение не се препоръчва. При саквинавир (със съпътстващ прием на ритонавир) повишена плазмена концентрация (80-100%) е съобщавана по време на съпътстващо лечение с омепразол (40 mg дневно).

Лечението с омепразол не повлиява фармакокинетиката на дарунавир (със съпътстващ прием на ритонавир), ампренавир (със съпътстващ прием на ритонавир), ампренавир (с или без съпътстващ прием на ритонавир) и лопинавир (със съпътстващ прием на ритонавир).

Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременното приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва, а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказано.

Клопидогрел

Резултатите от проучвания при здрави доброволци показват наличието на фармакодинамично/фармакокинетично взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg дневно поддържаща доза) и езомепразол (40 mg дневно през устата), водещо до намаляване на експозицията на активния метаболит на клопидогрел със средно 40% и намаляване на максималното инхибиране (индуцирано от АДФ) на тромбоцитната агрегация със средно 14%.

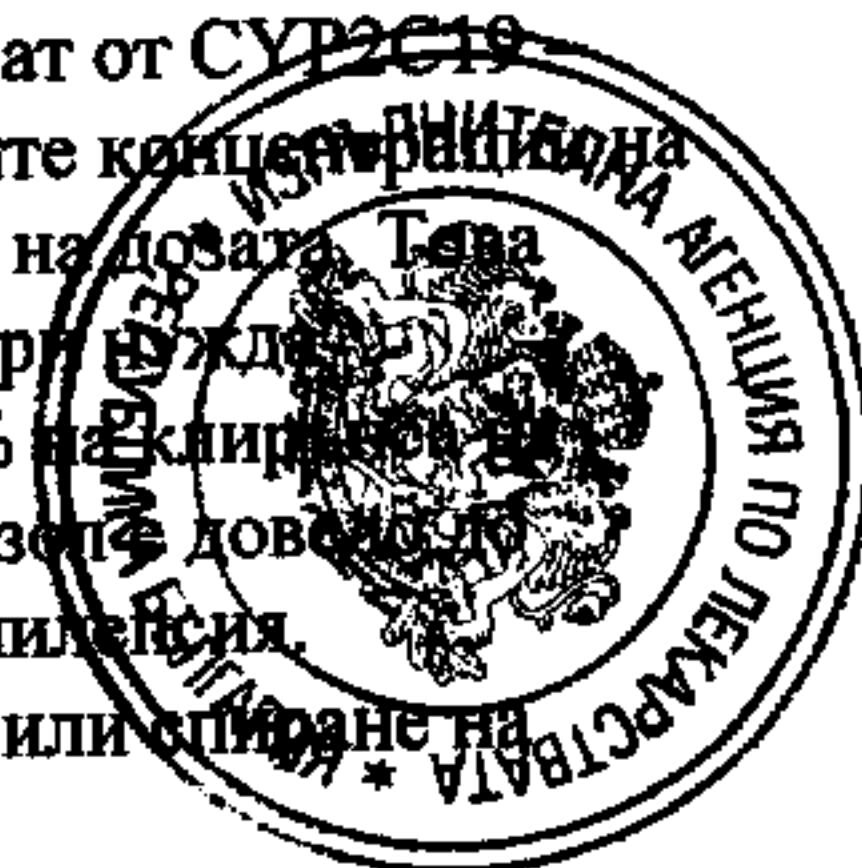
В проучване при здрави доброволци при едновременно приложение на клопидогрел и Ахалум, се установява намаляване на експозицията на активния метаболит на клопидогрел с почти 40% в сравнение с тази при приложение само на клопидогрел. При тях обаче, максималните стойности на инхибиране (индуцирано от АДФ) на тромбоцитната агрегация остават еднакви в двете групи.

Има противоречиви данни, получени както от клинични, така и от обсервационни проучвания, за клиничните ефекти на това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие на езомепразол по отношение на значимите сърдечно-съдови инциденти.

Употребата на Ахалум с клопидогрел следва да се преценява индивидуално за всеки пациент, като се вземе предвид дали очакваната полза надвишава рисковете.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19

Езомепразол инхибира CYP2C19 – основният езомепразол метаболизиращ ензим. Ето защо, когато езомепразол се употребява заедно с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19 като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се повишат и може да се наложи намаляване на дозата. Това трябва да се има предвид особено при предписване на езомепразол за лечение „при нужда“. Едновременното приложение с 30 mg езомепразол е довело до понижаване с 45% на клирънса на субстрата на CYP2C19 диазепам. Едновременното приложение с 40 mg езомепразол е довело до повишаване с 13% на най-ниските плазмени нива на фенитоин при пациенти с епилепсия. Препоръчва се контрол на плазмената концентрация на фенитоин при започване или спиране на



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

Едновременното приложение на 40 mg езомепразол при пациенти на варфарин в клинично изпитване показва, че времената за коагулация са в рамките на приетия обхват. Все пак има няколко постмаркетингови съобщения за изолирани случаи на клинично значимо удължаване на INR при едновременна употреба на варфарин и езомепразол. При започване и спиране на лечение с езомепразол при пациенти, приемащи варфарин или други кумаринови производни, се препоръчва мониториране.

Омепразол, както и езомепразол, действат като инхибитори на CYP2C19. Омепразол, прилаган при здрави доброволци в дози до 40 mg, повишава C_{max} и AUC на цилостазол с 18% и 26% съответно, а на един от активните му метаболити – с 29% и 69% съответно.

При здрави доброволци едновременното приложение с 40 mg езомепразол води до повишаване с 32% на площта под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето (AUC) и удължаване с 31% на елиминационния полуживот ($t_{1/2}$), но не и до значимо повишаване на пиковата плазмена концентрация на цизаприд. QTc-интервалът, който показва леко удължаване след приложение само на цизаприд, не показва допълнително удължаване след приложение на цизаприд в комбинация с езомепразол (вж. и точка 4.4).

Не са установени клинично значими ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на амоксицилин и хинидин.

Изпитвания, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и/или напроксен, или рофекоксиб, не показват каквито и да е клинично значими фармакокинетични взаимодействия по време на краткосрочните изследвания.

Неизвестен механизъм

При едновременно приложение с езомепразол се съобщава повишаване на серумните нива на такролимус.

Има съобщения, че при някои пациенти, при едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа, нивата на метотрексат се повишават. При приложение на метотрексат във висока доза може да се налага да се обмисли временно спиране на приложението на Ахипит.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на езомепразол

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол с инхибитора на CYP3A4 кларитромицин (500 mg два пъти дневно) води до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. Едновременното приложение на езомепразол с комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да доведе до увеличаване повече от 2 пъти на експозицията на езомепразол. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол повишава AUC_t на омепразол с 280%. Нормално в която и да е от тези ситуации не се налага корекция на дозата на езомепразол. Корекция на дозата обаче трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане, ако са показани за дългосрочно лечение.

Лекарствата, за които е известно, че индуцират CYP2C19, CYP3A4 или и двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион), могат да предизвикат намаляване на серумната концентрация на езомепразол чрез ускоряване на метаболизирането му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Ахипит при бременни жени.

Ахипит не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с езомепразол/ацетилсалицилова киселина.



Ацетилсалицилова киселина

От началото на шестия месец на бременността, всички инхибитори на синтеза на простагландини могат да изложат:

плода на:

- кардио-пулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на Боталовия проток и развитие на белодробна хипертония);
- нарушаване на бъбречната функция, което може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион;
- инхибиране на тромбоцитната функция;

в края на бременността майката и плода на:

- евентуално удължаване на времето на кървене – антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори в много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, водещо до забавяне и удължаване на раждането.

Антиагрегантният ефект и потискането на маточните контракции са обратими след прекратяване на лечението.

Приемът на ацетилсалицилова киселина в рамките на 5 дни от изчисления термин води до повишена вероятност за кървене при майката и плода/новороденото. По време на последния триместър ацетилсалицилова киселина може да се дава само след внимателна преценка и в ниска доза. Не трябва да се надвишава дозата от 150 mg дневно (само една таблетка дневно). В дните, преди очакване на раждането, не трябва да се приема ацетилсалицилова киселина.

Езомепразол

Има ограничени клинични данни за експозиция на езомепразол по време на бременност. Данните от голям брой експозиции на бременни жени на рацемичната смес – омепразол, не показват малформативен или фетотоксичен ефект. Проучванията на езомепразол при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с ембрионалното/феталното развитие. Проучванията на рацемичната смес при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, раждането или послеродовото развитие. При предписване на лекарствения продукт на бременни жени трябва да се подхожда с повишено внимание.

Кърмене

Не са провеждани изпитвания на комбинацията от езомепразол и ацетилсалицилова киселина при кърмещи жени.

Известно е, че ацетилсалициловата киселина се екскретира в ограничено количество в кърмата.

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата. Не са провеждани изпитвания на езомепразол при кърмещи жени.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Ахипум, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Съществуват известни данни, че лекарствени продукти, които инхибират синтеза на простагландини, при жени могат да нарушат фертилитета и да повлияят овулацията. Тези ефекти са обратими при спиране на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква Ахипум да повлиява способността за шофиране или работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Клиничната програма при пациенти е проведена със свободната комбинация от ацетилсалицилова киселина (ASA) в ниска доза и езомепразол, като ниската доза ASA варира от 75 до 325 mg в зависимост от назначението на лекаря. В общата проучвана популация (n=2100), по време на приложението на свободната комбинация не са установени нови данни, касаещи безопасността, в сравнение с добре известните профили на безопасност на отделните активни съставки – ацетилсалицилова киселина и езомепразол.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на лечението със свободната комбинация от ASA в ниска доза и езомепразол са диария, главоболие, болка в корема, констипация, диспепсия, флатуленция и гадене/повръщане. В повечето случаи тези реакции отзвучават по време на продължаващо лечение.

Таблично резюме на нежеланите реакции

Нежеланите реакции се класифицират според честотата си и по системо-органен клас. По честота нежеланите реакции се класифицират в дадените по-долу категории:

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

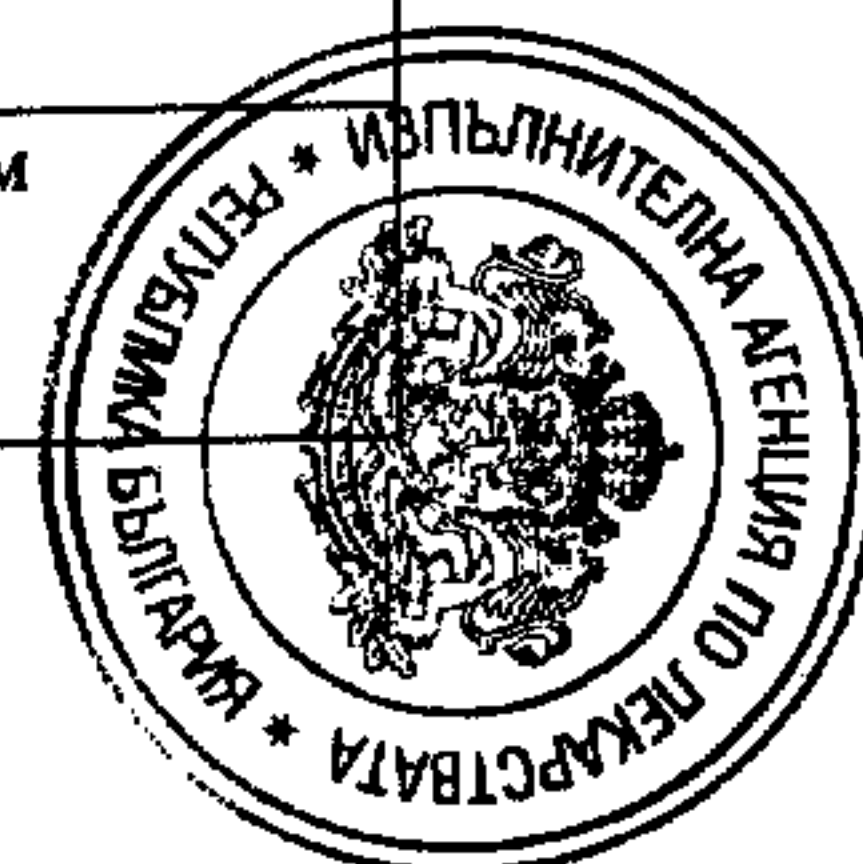
Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Ахипит

При пациенти, приемали свободната комбинация от ASA в ниска доза (75-325 mg/дневно) и езомепразол (20-40 mg/дневно) в клинични изпитвания, са съобщени следните нежелани реакции.

	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения
Нарушения на имунната система		алергични реакции	реакции на свръхчувствителност, напр. фебрилитет, ангиоедем и анафилактична реакция/шок
Нарушения на метаболизма и храненето		периферни отоци, подагра, хипогликемия	хипонатриемия
Психични нарушения		безсъние	депресия
Нарушения на нервната система	главоболие	замайване, парестезии, сомнолентност	нарушения на вкуса
Нарушения на ухото и лабиринта		световъртеж	тинитус
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения		ринит, астма, епистаксис	bronхоспазм



	Чести	Нечести	Редки
Стомашно-чревни нарушения	болка в корема, диария, диспепсия, флатуленция, гадене/повръщане, констипация	сухота в устата	язва на стомаха, язва на дванадесетопръстника, стоматит, стомашно-чревна кандидоза
Хепатобилиарни нарушения		повишаване на чернодробните ензими	хепатит с или без иктер
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		дерматит, пруритус, уртикария, обриви	алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			артралгии, миалгии
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			неразположение

Ацетилсалицилова киселина

В допълнение, при пациенти, приемали ацетилсалицилова киселина по време на клинични изпитвания и през постмаркетинговия период, има съобщения за изброените по-долу нежелани реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Микроцитна анемия

Психични нарушения

Много редки: Объркване

Стомашно-чревни нарушения

Редки: Кървене от венците, тежко гастроинтестинално кървене

Изследвания

Чести: Удължено време на кървене

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Нарушения на бъбречната функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Еритема мултиформе

Съдови нарушения

Нечести: Спонтанни кръвоизливи, тежки кръвоизливи

Езомепразол:

В допълнение, при пациенти, участващи в клиничната програма за проучване на ентéralно-обвитите таблетки езомепразол, и/или през постмаркетинговия период, са установени или подозирани като възможни дадените по-долу нежелани реакции. За нито една не е установена зависимост от дозата.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Левкопения

Много редки: Агранулоцитоза, панцитопения



Нарушения на метаболизма и храненето

Неизвестна честота: Хипомагнезиемия; тежката хипомагнезиемия може да доведе до развитие на хипокалциеми.

Психични нарушения

Редки: Тревожност, объркване

Много редки: Агресия, халюцинации

Нарушения на очите

Редки: Замъглено виждане

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота: Микроскопичен колит

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: Чернодробна недостатъчност, чернодробна енцефалопатия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: Фотосенсибилизация

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Неизвестна честота: Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб

Много редки: Мускулна слабост

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: Интерстициален нефрит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: Гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Хиперхидроза

4.9 Предозиране

Ацетилсалицилова киселина

Предозирането на ацетилсалицилова киселина може да доведе до развитието на изброените по-долу симптоми и белези, които могат да се развият няколко часа след приема:

- Замайване, тинитус, нарушен слух, раздразнимост, тревожност, халюцинации, тремор, астериксис, хипервентилация, жажда, обриви, потене, гадене, повръщане, болки в корема.
- В тежки случаи – загуба на съзнание, гърчове, кома, хипертермия.
- При възрастни – алкалоза, която започва като дихателна.
- Метаболитна ацидоза при деца и при прием на висока доза – както при деца, така и при възрастни.
- Хипергликемия или хипогликемия (при деца).
- Дехидратация, калиев дефицит, олигурия, кръвоизливи, нарушена чернодробна функция, панкреатит, белодробен оток, рабдомиолиза, бъбречна недостатъчност.

В случай на предозиране трябва да се вземат следните мерки:

- Предизвикване на повръщане или стомашна промивка.
- Многократно приложение на медицински въглен.
- Лаксативи.



- Рехидратация, корекция на метаболитната алкалоза и електролитните нарушения.
- Интравенозно трябва да се влее бикарбонат, по възможност в достатъчно количество да поддържа алкална диуреза, за да се повиши елиминирането на лекарствения продукт.
- С цел овладяване на метаболитната ацидоза трябва да се прилага глюкоза.
- Коагулационният статус трябва да се следи – може да се налага кръвопреливане или вливане на тромбоцитен концентрат, плазма и витамин К.
- В тежки случаи, както и при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да се прави хемодиализа.
- Симптоматично лечение на хипертермията, белодробния и мозъчния оток.

Езомепразол

Симптомите, описани във връзка с умишлено предозиране на езомепразол (при ограничен опит с дози, надвишаващи 240 mg/дневно), са преходни. Прием на единични дози езомепразол до 80 mg протичат без клинични събития. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва във висока степен с плазмените протеини и следователно не се диализира добре. Както при всеки случай на предозиране, трябва да се провежда симптоматично лечение, като се прилагат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин, АТС код: B01AC56.

Ацетилсалицилова киселина

Ацетилсалициловата киселина инхибира образуването на ейкозаноида тромбоксан A2 чрез ковалентно, необратимо ацетилиране на серина в близост до активния център на циклооксигеназата – ензимът, който образува цикличен ендопероксид – прекурсор на тромбоксан A2.

Тромбоксан A2 е индуктор с кратък живот на тромбоцитната агрегация и мощен вазоконстриктор.

Тромбоцитите не могат да синтезират нови ензими, така че ефектът персистира през целия живот на тромбоцита, който е 7-10 дни.

Профилактичното и терапевтично действие на ацетилсалициловата киселина при артериална тромбоемболия зависи от този ефект. Необходимата за инхибиране на тромбоцитната агрегация доза е значително по-ниска от необходимата за осъществяване на аналгетичен или противовъзпалителен ефект доза. Уместната за постигане на трайно инхибиране на синтеза на тромбоксан A2 доза на ацетилсалициловата киселина е 75 mg дневно.

Ацетилсалициловата киселина инхибира бъбречната синтеза на простагландини. При пациенти с нормална бъбречна функция този ефект е незначителен. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност или чернодробна недостатъчност, както и при състояния, характеризирани с променлив плазмен обем, инхибирането на синтеза на простагландини може да предизвика развитие на остра бъбречна недостатъчност, задръжка на течности и сърдечна недостатъчност.

Езомепразол

Езомепразол е S-изомер на омепразол и потиска стомашната киселинна секреция по специфичен таргетен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталните клетки. И R- и S-изомерът на омепразол имат сходна фармакодинамична активност.

Място и механизъм на действие



Езомепразол е слаба основа, която се концентрира и превръща в активната си форма в силно киселинната среда на секреторните каналчета на париеталните клетки, където инхибира протонната помпа – ензима H^+K^+ -АТФ-аза и инхибира както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

Ефект върху стомашната киселинна секреция

След перорален прием на езомепразол 20 mg и 40 mg, началото на действието му настъпва в рамките на 1 час. След многократно приложение на 20 mg езомепразол веднъж дневно в продължение на 5 дни, средната пикова киселинна секреция след стимулация с пентагастрин, измерена 6-7 часа след приема на 5-ия ден, се понижава с 90%.

При пациенти със симптоми на ГЕРБ, след 5-дневен перорален прием на 20 и 40 mg езомепразол, вътрестомашно рН над 4 се поддържа в продължение средно на съответно 13 и 17 от 24 часа. Процентът от пациентите на езомепразол 20 mg, при които вътре стомашното рН се поддържа над 4 в продължение на поне 8, 12 и 16 часа, е съответно 76%, 54% и 24%. Съответните пропорции за езомепразол 40 mg са 97%, 92% и 56%.

Ако се използва AUC като сурогатен параметър за плазмената концентрация, се установява връзка между инхибирането на киселинната секреция и експозицията.

Терапевтични ефекти на инхибирането на киселинната секреция

Едновременното приложение на езомепразол 20 или 40 mg с ацетилсалицилова киселина в ниска доза (75-325 mg) показва значимо превъзходство над плацебо по отношение превенция на развитие на язви на стомаха и/или дванадесетопръстника във връзка с лечението с ацетилсалицилова киселина в ниска доза при рискови пациенти (анамнеза за язвена болест, възраст ≥ 60 години с анамнеза за коронарна болест на сърцето или възраст ≥ 65 години).

Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция

По време на лечение с антисекреторни средства серумната концентрация на гастрин се повишава в отговор на намалената киселинна секреция. Също така, в резултат на понижената стомашна киселинност, се повишава концентрацията на CgA. Повишените нива на CgA могат да повлияят изследванията за невроендокринни тумори. Съобщенията в литературата сочат, че лечението с инхибитор на протонната помпа трябва да се спре поне 5 дни преди определянето на нивото на CgA. Ако след 5 дни нивата на CgA и гастрин не са се нормализирали, измерването им трябва да се повтори 14 дни след спирането на лечението с езомепразол.

При някои пациенти в хода на дългосрочно лечение с езомепразол се установява повишаване на броя на ентерохромафино-подобните клетки – вероятно във връзка с повишената серумна концентрация на гастрин. Смята се, че тези ефекти не са клинично значими.

Има съобщения за леко повишаване на честотата на развитие на стомашни glandularни кисти в хода на дългосрочно лечение с антисекреторни средства. Тези промени са физиологично последствие от изразеното потискане на киселинната продукция, доброкачествени са и изглежда да са обратими.

Понижаването на стомашната киселинност поради каквато и да е причина – включително прием на инхибитори на протонната помпа, води до повишаване на стомашното микробно число на бактериите, които нормално се срещат в стомашно-чревния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване на риска от развитие на стомашно-чревни инфекции, като *Salmonella* и *Campylobacter*, евентуално и с *Clostridium difficile* при хоспитализирани пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

Ацетилсалицилова киселина



Ацетилсалициловата киселина се резорбира главно в горната част на тънкото черво, но също и в стомаха. Максималната плазмена концентрация се постига в рамките на 40 минути.

Ацетилсалициловата киселина с полуживот 30 минути се хидролизира до салицилова киселина. Хидролизирането на ацетилсалициловата киселина се извършва в плазмата, черния дроб и еритроцитите. Полуживотът на салициловата киселина е дозозависим, но по принцип за дози под 3 g е 2-3 часа. В терапевтични дози 80% от салициловата киселина е свързана с албумин. Салициловата киселина и метаболитите ѝ се екскретират с урината.

Езомепразол

В кисела среда езомепразолът е лабилен и перорално се прилага като ентерално-обвити гранули. *In vivo* превръщането в R-изомер е пренебрежимо. Максималната плазмена концентрация на езомепразол се постига приблизително 3 часа след приема му. След еднократен прием на 40 mg абсолютната му бионаличност е 64%, като след многократен прием веднъж дневно се повишава до 89%. За дозата от 20 mg езомепразол съответните стойности са 50% и 68%. При здрави доброволци в равновесно състояние привидният обем на разпределение е приблизително 0,22 l/kg телесно тегло. 97% от езомепразола е свързан с плазмените протеини. Приемът на храна забавя и намалява резорбцията на езомепразол, макар да не оказва значимо влияние върху ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

Метаболизъм и екскреция

Езомепразол се метаболизира изцяло от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизирането на езомепразол зависи от полиморфния ензим CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил-метаболити на езомепразол. Остатъкът се метаболизира от друга специфична изоформа, CYP3A4, отговорна за образуването на езомепразол сулфон – основният метаболит в плазмата.

Дадените по-долу параметри отразяват основно фармакокинетиката при индивиди с функционален CYP2C19 – бързи метаболизатори.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/ч след еднократен прием и около 9 l/ч след многократно приложение. Плазменният елиминационен полуживот е около 1,3 часа след многократен прием веднъж дневно. При многократно приложение на езомепразол, площта под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето се увеличава. Това увеличаване е дозо-зависимо и при многократно приложение се изразява в нелинейна връзка между дозата и AUC. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на намаляване на метаболизирането при първото преминаване през черния дроб и системния клирънс, вероятно в резултат на инхибиране на CYP2C19 от езомепразол и/или от сулфоновия му метаболит. Между отделните приеми езомепразол се елиминира напълно от плазмата, като при приложение еднократно дневно не показва тенденция за кумулиране.

Основните метаболити на езомепразол не оказват ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от приетата перорална доза езомепразол се екскретира като метаболити в урината, а остатъкът – във фецеса. В урината се открива под 1% от изходното съединение.

Специфични популации пациенти

Приблизително 3% от хората нямат функционален CYP2C19 и се наричат бавни метаболизатори. При тези индивиди метаболизирането на езомепразол вероятно се катализира основно от CYP3A4. При бавните метаболизатори след многократно приложение на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето е по-висока приблизително със 100%, отколкото при индивидите с функционален CYP2C19 (бързи метаболизатори). Средната пикова плазмена концентрация се повишава с около 60%.

Тези резултати нямат отношение към дозировката на Ахалит.

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



След еднократен прием на 40 mg езомепразол, при жени средната площ под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето е по-висока приблизително с 30%, отколкото при мъже. При многократно приложение веднъж дневно не се установяват различия в зависимост от пола. Тези резултати нямат отношение към дозировката на Aханum.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане метаболизмът на езомепразол може да е нарушен. При пациенти с тежко чернодробно увреждане скоростта на метаболизиране намалява, което води до удвояване на площта под кривата на плазмената концентрация на езомепразол в зависимост от времето. Ето защо при пациентите с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надвишава максималната доза от 20 mg. При приложение еднократно дневно, езомепразол или метаболитите му не показват тенденция за кумулиране.

Не са правени изпитвания при пациенти с намалена бъбречна функция. Понеже бъбрекът е отговорен за екскрецията на метаболитите на езомепразол, но не и за елиминирането на изходното съединение, не се очаква при пациенти с нарушена бъбречна функция метаболизмът на езомепразол да е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ацетилсалицилова киселина

Ацетилсалицилова киселина: Изпитванията с еднократен прием показват, че при перорално приложение токсичността на ASA е ниска. Изпитванията за токсичност при многократно прилагане показват, че при плъхове дози до 200 mg/kg/дневно са с добра поносимост; изглежда, че кучетата са с по-висока чувствителност, вероятно поради високата им чувствителност към улцерогенните ефекти на НСПВС. За ASA не са установени тревожни данни по отношение на генотоксичен или кластогенен потенциал. Макар с ASA да не са провеждани специални изпитвания за карциногенен потенциал, е доказано, че не е туморен промотор. Данните за репродуктивна токсичност показват, че при няколко вида лабораторни животни ASA е тератогенна. При животни приложението на инхибитори на синтеза на простагландини води до повишаване на пре- и постимплантационната загуба на плода и на ембрио-феталната смъртност. В допълнение, има съобщения за повишена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови, при животни, на които през периода на органогенезата са прилагани инхибитори на синтеза на простагландини.

Езомепразол

Предклиничните проучвания не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните изпитвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност. Проучванията при плъхове за карциногенен потенциал на рацемичната смес показват хиперплазия на стомашните ентерохромафиноподобни клетки и карциноидни тумори. Тези стомашни ефекти при плъхове са резултат на трайно изразената хипергастринемия вследствие на намалената секреция на стомашна солна киселина и се наблюдават след продължително приложение на инхибитори на стомашната киселинна секреция.

Езомепразол и ацетилсалицилова киселина

Тримесечното перорално приложение на комбинацията от езомепразол и ацетилсалицилова киселина в изпитване за токсичност при многократно прилагане при кучета показва само адитивни ефекти. В това изпитване не са наблюдавани нови, неочаквани токсикологични резултати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Езомепразолова компонента

глицеролов моностеарат 40-55
хидроксипропилцелулоза
хипромелоза



магнезиев стеарат
диспергиран (30%) метакрилат-етилакрилатен кополимер (1:1) (може да съдържа додецилсулфат и полисорбат 80)
полисорбат 80
натриев стеарилфумарат
захарни сфери (съдържат захароза и царевична скорбяла)
талк
триетилов цитрат

Ацетилсалицилова компонента

частично заместена хидроксипропилцелулоза

Твърда желатинова капсула, розово-червена/сива, размер 3

желатин
червен железен оксид (E172)
черен железен оксид (E172)
титаниев диоксид(E171)

Черно мастило, SW-9008

черен железен оксид (E172)
калиев хидроксид
шеллак
пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Бутилка:

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

Блистер:

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

6.5 Данни за опаковката

Алуминиево/алуминиеви перфорирани блистери с 10 капсули в блистер.

Опаковки от 10, 30 и 90 капсули в перфориран блистер.

Опаковки от 30x1 и 90x1 капсули в перфориран еднодозов блистер.

Бутилки от полиетилен с висока плътност, съдържащи сушител – силикагел, със защитна от влага индукционно залепена полипропиленова капачка. Сашето, съдържащо сушителя, е предназначено за консумиране. Опаковки от 30 и 90 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
S-15185 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110628

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

25/10/2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

