

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВЕ	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20110095/96
Разрешение №	64234-5 / 21-12-2023
ВГ/МА/МР -	
Образование №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хелидес 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди
Helides 20 mg gastro-resistant capsules, hard

Хелидес 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди
Helides 40 mg gastro-resistant capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 20 mg езомепразол (esomeprazole) като магнезиев дихидрат (as magnesium dihydrate).

Помощни вещества с известно действие: всяка капсула съдържа 8,05 mg захароза, 1,85 микрограма метилпарахидроксибензоат (E218) и 0,56 микрограма пропилпарахидроксибензоат (E216).

Всяка капсула съдържа 40 mg езомепразол (esomeprazole) като магнезиев дихидрат (as magnesium dihydrate).

Помощни вещества с известно действие: всяка капсула съдържа 16,09 mg захароза, 3,65 микрограма метилпарахидроксибензоат (E218) и 1,1 микрограма пропилпарахидроксибензоат (E216).

За пълният списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда

Капсула с непрозрачно жълто капаче и непрозрачно бяло тяло с отпечатан в черно надпис „20 mg” върху капачето и тялото. Капсулата съдържа почти бели до сивкави сферични микрогранули.

Капсула с непрозрачно жълто капаче и непрозрачно жълто тяло с отпечатан в черно надпис „40 mg” върху капачето и тялото. Капсулата съдържа почти бели до сивкави сферични микрогранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хелидес капсули са показани при възрастни за:

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит
- продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив
- лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

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

- заздравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori*



- предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язви, свързани с *Helicobacter pylori*.

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

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

Продължително лечение след приложение на инфузионен разтвор за превенция на повторно кървене при пептична язва.

Лечение на синдром на Zollinger Ellison.

Хелидес капсули са показани при юноши над 12 годишна възраст за:

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит
- продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив
- лечение на гастро-езофагеална 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

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит
40 mg 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 дневно.
- симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
20 mg 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 възрастни пациенти може да бъде се използва режим на приемане на лекарствения продукт при нужда - 20 mg веднъж дневно. При пациенти, лекувани с НСПВС и е налице риск от развитие на стомашна и дуоденална язва, не се препоръчва режим на приемане на лекарствения продукт при нужда за последващ контрол на симптоматиката.

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

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

20 mg Хелидес 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 в продължение на 4- 8 седмици.



- профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВС при рискови пациенти: 20 mg дневно.

Продължително лечение след интравенозна профилактика на повторно кървене при пептични язви.

40 mg веднъж дневно за 4 седмици след проведена профилактика на пептични язви интравенозно.

Лечение на синдрома на Zollinger Ellison

Препоръчаната първоначална доза е Хелидес 40 mg два пъти дневно. Дозата се определя според индивидуалните нужди, като продължителността на лечение се определя от клиничните показатели. Въз основа на наличните клинични данни, по-голямата част от пациентите могат да бъдат контролирани при дози от 80 до 160 mg езомепразол дневно. При дозировка над 80 mg дневно, дозата трябва да се раздели в два приема на ден.

Специални популации

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надхвърля максимална доза от 20 mg Хелидес (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Юноши над 12 годишна възраст

Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс- езофагит

40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.

Препоръчва се допълнително 4- седмично лечение при пациенти, при които езофагитът не е заздравял или симптомите персистират.

- продължително лечение на пациенти със заздравял езофагит за предотвратяване на рецидив
20 mg веднъж дневно.

- симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 4 седмици, пациентът трябва да се изследва допълнително. След като симптомите отзвучат, последващ контрол на симптоматиката може да се достигне като се вземат 20 mg веднъж дневно

Лечение на дуоденална язва, причинена от Helicobacter pylori

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: Хелидес 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: Хелидес 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се приемат заедно два пъти дневно за една седмица.

Деца под 12 годишна възраст

За деца от 1 до 11 години трябва да се използва друга фармацевтична форма, предлагана на пазара.

Начин на приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели с течност. Капсулите не трябва да се дъвчат или смачкват. При пациенти, които се затрудняват да преглъщат, капсулите могат да се отворят и тяхното съдържание да се разтвори в половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно устойчивото покритие може да се разтвори. Разбъркайте и изпийте течността с гранулите незабавно или в рамките на 30 минути. Изплакнете чашата с половин чаша вода и изпийте съдържанието. Гранулите не трябва да се дъвчат или смачкват. За пациенти, които не могат да поглъщат, съдържанието на капсулата може да се разтвори в негазирана вода и да се приложи чрез стомашна сонда. Важно е да се установи дали избраните спринцовка и сонда са подходящи. За подготовка и приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, субституирани бензимидазоли или някое от помощните вещества, изброени в т. 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 наличието на каквито и да е обезпокоителни симптоми, напр. значима загуба на тегло, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена, и в случаите, когато се подозира или е диагностицирана стомашна язва, трябва да се изключи наличието на злокачествено заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да завоалира симптомите и да забави диагнозата.

Продължителна употреба

Пациенти на продължително лечение (особено тези, лекувани повече от една година) трябва да са под редовно наблюдение.

Лечение при нужда

Пациенти, които са на режим на лечение при нужда, трябва да бъдат инструктирани да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако симптомите им променят характера си.

Ерадикация на *Helicobacter pylori*

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се имат предвид възможните лекарствени взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е потенциален инхибитор на CYP3A4 и това трябва да се има предвид, както и противопоказанията и взаимодействията на кларитромицина, когато тройната терапия се прилага при пациенти, приемащи едновременно други лекарства, метаболизиращи се от CYP3A4 като цизаприд.

Стомашно-чревни инфекции

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до незначително повишен риск от гастроинтестинални инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1).



Абсорбция на витамин В12

Езомепразол, както всички лекарства, блокиращи стомашната киселина, могат да намалят абсорбцията на витамин В12 (цианокобаламин), поради хипо- или ахлехидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени телесни запаси или с рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при дългосрочна терапия.

Хипомагнезиемия

Съобщавана е тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение на три месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Могат да се наблюдават сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност, вентрикуларна аритмия, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пропуснати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се подобрява след заместване с магнезий и преустановяване приема на ИПП.

За пациенти, които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат ИПП с дигоксин или други лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр диуретици), медицинските специалисти трябва да обмислят измерване нивата на магнезий преди да се започне лечение с ИПП и периодично по време на лечението.

Риск от фрактури

Инхибиторите на протонната помпа (ИПП), 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 фрактури с 10-40%. В някои случаи това повишение може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск от остеопороза трябва да получават грижи съгласно настоящите клинични ръководства и трябва да имат адекватен прием на витамин D и калций.

Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Хелидес. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Комбиниране с други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременната употреба на езомепразол с атазанавир (вж. точка 4.5). Ако комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа не може да се избегне, се препоръчва внимателно клинично мониториране при комбинация с повишена доза атазанавир до 400 mg и 100 mg ритонавир; езомепразолът не трябва да надвишава 20 mg.

Езомепразол е CYP2C19 инхибитор. Когато се започва или спира лечение с езомепразол, трябва да се вземе предвид потенциални взаимодействия с лекарства, метаболизирани от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това взаимодействие не е сигурно. Като предпазна мярка, едновременната употреба на езомепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

Когато се предписва езомепразол за терапия при необходимост, трябва да се имат предвид последиците за взаимодействията с други фармацевтични продукти, дължащи се на колебания в плазмените концентрации на езомепразол. Вижте раздел 4.5.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), като еритема мултиформе (EM), синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия



системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход са съобщавани много рядко във връзка с лечение с езомепразол.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции EM/SJS/TEN/DRESS и трябва незабавно да потърсят медицински съвет от своя лекар, ако наблюдават някакви показателни признаци или симптоми.

Ако се появят признаци и симптоми на тежки кожни реакции, употребата на езомепразол трябва да се прекрати незабавно и трябва да се осигурят допълнителни медицински грижи/внимателно наблюдение, ако е необходимо.

Повторно провокиране не трябва да се предприема при пациенти с EM/SJS/TEN/DRESS.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени заболявания като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Този продукт съдържа парахидроксибензоати, които могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Влияние върху лабораторните изследвания

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Езомепразол трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 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.

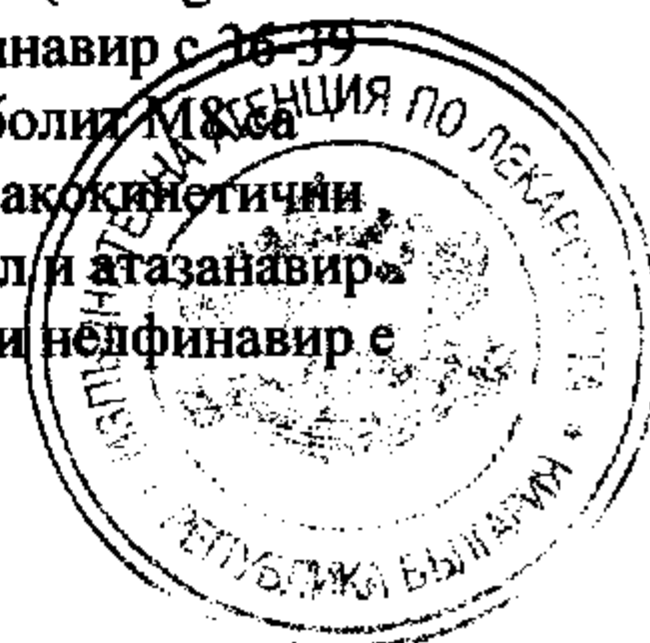
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на езомепразола върху фармакокинетиката на други лекарства

Протеазни инхибитори

Докладвано е, че омепразолът взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите на тези докладвани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното рН на стомаха при лечение с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез потискане на CYP 2C19.

Наблюдавано е понижение на серумните нива на атазанавир и нелфинавир, приемани заедно с омепразол, поради което не се препоръчва едновременната им употреба. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg при здрави доброволци е понижило значително експозицията на атазанавир (приблизително 75 % понижена AUC, C_{max} и C_{min}). Увеличението на дозировката на атазанавир до 400 mg не е компенсирало влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg четири пъти дневно) и атазанавир 400 mg/ ритонавир 100 mg при здрави доброволци е намалявало приблизително 30% експозицията на атазанавир в сравнение с експозицията при атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg четири пъти дневно без омепразол 20 mg четири пъти дневно. Едновременното приложение на омепразол (40 mg четири пъти дневно) редуцира средните стойности на AUC, C_{max} и C_{min} на нелфинавир с 36-39 %, а средните стойности на AUC, C_{max} и C_{min} за фармакологично активния метаболит M8 са намалени с 75-92%. Въз основа на подобните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременно приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4), а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказно (вж. точка 4.3).



За саквинавир (едновременно приложен с ритонавир) са докладвани повишени серумни нива (80-100%) при съпътстващо лечение с омепразол (40 mg четири пъти дневно). Лечение с омепразол 20 mg четири пъти дневно не е повлиявало експозицията на дарунавир (съпътстван от ритонавир) и на ампренавир (съпътстван от ритонавир). Лечение с езомепразол 20 mg четири пъти дневно не е оказвало ефект върху експозицията на ампренавир (с и без едновременно приложен ритонавир). Лечение с омепразол 40 mg четири пъти дневно не е оказвало ефект върху експозицията на лопинавир (едновременно приложен с ритонавир).

Метотрексат

При някои пациенти се съобщава за повишени нива на метотрексат, когато е приеман заедно с ИПП. При приложение на високи дози метотрексат може да се обмисли временно прекъсване на езомепразол

Такролимус

Има съобщения, че едновременното приложение на езомепразол повишава серумните нива на такролимус. Засилен мониторинг на концентрациите на такролимус, както и на бъбречната функция (креатининов клирънс) трябва да се направи и да се коригира дозата на такролимус, ако е необходимо.

Лекарствени продукти с рН зависима абсорбция

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други ИПП може да намали или увеличи абсорбцията на лекарства, чиято абсорбция е зависима от стомашното рН. Както и при употребата на други лекарства, които понижават интрагастралната киселинност, абсорбцията на кетоконазол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, а абсорбцията на дигоксин може да се повиши при лечение с езомепразол. Едновременно лечение с омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави индивиди увеличава бионаличността на дигоксин с 10 % (до 30% при два от десет пациента). Рядко е докладвана дигоксинова токсичност. Въпреки това, трябва да се внимава при прием на езомепразол във високи дози от пациенти в старческа възраст. Терапевтичния лекарствен мониторинг на дигоксин трябва да се засили.

Лекарствени продукти, метаболизирани от 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 могат да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Това трябва да се има предвид, особено когато се предписва за лечение при нужда.

Диазепам

Едновременното приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45 % процента намаление на клирънса на диазепам, който е субстрат на CYP2C19.

Фенитоин

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.

Вориконазол

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

Циклостазол

Омепразол, както и езомепразол са инхибитори на CYP2C19. Омепразол, прилаган веднъж дневно в кръстосано проучване в дози от 40 mg при здрави доброволци, увеличава C_{max} и AUC_t 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 елиминационния полуживот ($t_{1/2}$), но не е било наблюдавано значимо увеличаване на максималните плазмени нива на цизаприд. Леко удълженият QT интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се е увеличил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол (вж. точка 4.4).

Варфарин

Едно клинично проучване е показало, че времето за коагулация при пациенти, приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варфарин, не превишава допустимите стойности. Въпреки това, след разрешаването за употреба са наблюдавани изолирани случаи с клинична значимост на повишено ниво на INR. Препоръчва се мониториране на пациентите, които започват или прекратяват едновременен прием на езомепразол по време на лечение с варфарин или други кумаринови производни.

Клопидогрел

Резултати от проучвания при здрави доброволци са доказали фармакокинетични (ФК)/фармакодинамични (ФД) взаимодействия между, клопидогрел (300 mg натоварваща доза последвана от 75 mg дневна поддържаща доза) и езомепразол (40 mg прилагани перорално веднъж дневно) изразени в понижена експозиция на активния метаболит на клопидогрел с около 40 % и понижено максимално инхибиране на тромбоцитната агрегация (индуцирана от АДФ) с около 14 %.

При едновременно приложение на клопидогрел с фиксирана дозова комбинация езомепразол 20 mg + ацетилсалицилова киселина 81 mg при здрави доброволци се наблюдава понижена експозиция с около 40 % на активния метаболит на клопидогрел, в сравнение с прилагането на клопидогрел като монотерапия. Максималното инхибиране на тромбоцитната агрегация (индуцирана от АДФ), при тези индивиди обаче е същата, както при приложението на клопидогрел самостоятелно, така и при комбинираната лекарствена терапия клопидогрел+(езомепразол и ацетилсалицилова киселина).

Противоречиви данни за клиничното повлияване върху ФК/ ФД взаимодействие на езомепразол по отношение на големи сърдечно-съдови събития, които са докладвани при наблюдателни и клинични проучвания. Като предпазна мярка, едновременното приложение с клопидогрел трябва да се избягва.

Изследвани лекарствени продукти без клинично значимо взаимодействие

Амоксицилин и хинидин

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

Напроксен или рофекоксиб

Не е установено клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на езомепразол и напроксен или езомепразол и рофекоксиб по време на краткосрочни клинични проучвания.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на езомепразол

Лекарствени продукти, които инхибират CYP2C19 и/или CYP3A4

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибитора на CYP3A4, кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията на (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. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол повишава AUC_t на омепразола с 280%. Коригиране на дозата на езомепразол не се налага редовно при тези два случая. Въпреки това, коригиране на дозата следва да се обмисля при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и ако е се налага продължително лечение.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и/или CYP3A4

Лекарства, известни като индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4 (като рифампицин и жълт кантарион) могат да доведат до намалени серумни нива на езомепразол, чрез повишаване на неговия метаболизъм.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно клинични данни за езомепразол, прилаган по време на бременност. Епидемиологични изследвания с рацемичната смес, омепразол, при голяма експозиция по време на бременност не показват вредни или токсични за ембриона ефекти. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни ефекти по отношение на ембрионалното/ феталното развитие. Изследвания при животни с рацемичната смес не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Предписването на езомепразол на бременни жени трябва да е предпазливо.

Ограничено количество данни при бременни жени (изход от бременност: между 300-1000) не показва малформации или фето/неонатална токсичност на езомепразол.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при хора. Не е налична достатъчно информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета. Езомепразол не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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



нежелани реакции.

Табличен списък с нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол и пост-маркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на (много чести >1/10, чести от $\geq 1/100$ до <1/10; нечести: от $\geq 1/1\,000$ до <1/100; редки: от $\geq 1/10\,000$ до <1/1 000; много редки: <1/10 000, с неизвестна честота: не могат да бъдат определени от наличните данни)).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, тромбоцитопения
	Много редки	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност като треска, ангиоедема и анафилактична реакция/ шок
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Периферна едема
	Редки	Хипонатриемия
	С неизвестна честота	Хипомагнезиемия (Вижте т. 4.4); тежката хипомагнезиемия може да се свърже с хипокалциемия; Хипомагнезиемия може също така да доведе до хипокалемия
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
	Редки	Раздразнение, обърканост, депресия
	Много редки	Агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Световъртеж, парестезия, сомнолентност
	Редки	Нарушения на вкуса
Нарушения на окото	Редки	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Бронхоспазъм
Нарушения на гастроинтестиналния тракт	Чести	Коремна болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/ повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
	Нечести	Сухота в устата
	Редки	Стоматит, гастроинтестинална кандидоза
	Неизвестна честота	Микроскопичен колит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени чернодробни ензими
	Редки	Хепатит с или без жълтеница
	Много редки	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с анамнеза за предишно чернодробно заболяване



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
	Редки	Алоpecia, фоточувствителност
	Много редки	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
	С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	фрактури на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб (Вижте т. 4.4)
	Редки	Артралгия, миалгия
	Много редки	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочната система	Много редки	Интерстициален нефрит; при някои пациенти е докладвано за бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Отпадналост, повишено потоотделяне

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

До днес няма опит с преднамерено отравяне. Симптомите, описани във връзка с 280 mg са гатроинтестинални и симптоми на слабост. Единични дози от 80 mg езомепразол не са довели до някакво събитие. Не е известен специфичен антидот. Езомепразолът се свързва с плазмените протеини в много висока степен и поради това не се отстранява лесно чрез диализа. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и да се прилагат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на разстройства, свързани с киселинността, инхибитори на протонната помпа

АТС код: A02B C05

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



Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

След перорален прием на 20 mg и 40 mg езомепразол началото на ефекта се наблюдава след един час. При многократно приложение на 20 mg езомепразол веднъж дневно в продължение на 5 дни средната максимална киселинна продукция след стимулиране с пентагастрин е намаляла с 90 % при измерване 6-7 часа след приема в ден пети.

След 5 дни орално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол стомашното pH над 4 е поддържано съответно в продължение на средно време от 13 и 17 часа от 24-часовия период при пациенти с ГЕРБ. Процентът от пациенти на 20 mg езомепразол, които са поддържали стомашното pH над 4 в продължение на най-малко 8, 12 и 16 часа е бил съответно 76%, 54% и 24%. Съответните проценти при езомепразол 40 mg са били 97%, 92% и 56%.

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

Излекуване на рефлукс-езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след 4 седмици и при 93% след 8 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 лекуване 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 (Forrest Ia, Ib, IIa или IIb съответно 9%, 43%, 38% и 10%), са били рандомизирани да получат езомепразол инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, пациентите получавали или 80 mg езомепразол като интравенозна инфузия за 30 минути с последваща непрекъсната инфузия от 8 mg/h, или плацебо за 72 часа. След началния период от 72 часа, всички пациенти получавали в продължение на 27 дни 40 mg перорален езомепразол за подтискане на киселинната секреция. 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%.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, серумният гастрин се повишава в отговор на намалената киселинна секреция. Също така CgA се повишава поради намалена стомашна киселинност. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни предполагат, че инхибиторите на протонната помпа трябва да бъдат прекратени между 5 дни и 2 седмици преди измерванията на CgA. Това позволява нивата на CgA, които може да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят в референтни граници.

При някои пациенти при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL-клетки, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин. Счита се, че тези находки нямат клинична значимост.

По време на продължителното лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на кистозно-дегенеративни промени в стомашните бразди.



Тези промени са физиологично следствие от продължителното инхибиране на киселинната секреция. Засега се счита, че те са обратими.

Намаляването на стомашната киселинност, дължаща се на всякакви средства, включително и инхибитори на протонната помпа, повишава съдържанието на бактерии, нормално присъстващи в гастроинтестиналния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване на риска от гастроинтестинални инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter*., а при хоспитализирани пациенти са възможни също и такива причинени от *Clostridium difficile*.

Клинична ефикасност

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 дуоденална язва при пациенти на НСПВС (на възраст >60 и/или с предишна язва), включително COX-2 селективни НСПВС.

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Езомепразол е лабилен в кисела среда и поради това се прилага перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули. In vivo превръщането в R-изомер е незначително. Абсорбцията на езомепразол е бърза, като максималните плазмени нива се наблюдават приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след единична доза от 40 mg и се повишава до 89% след многократно приложение веднъж дневно. При 20 mg езомепразол съответните стойности са респективно 50 % и 68%.

Едновременното приемане с храна може да забави и намали абсорбцията на езомепразола, въпреки че това не повлиява ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

Разпределение

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

Биотрансформация

Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизма на езомепразол зависи от полиморфния CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил- метаболити на езомепразола. Останалата част зависи от друг специфичен изоензим, CYP3A4, отговорен за образуването на езомепразол сулфон, основен метаболит в плазмата.

Елиминиране

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

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 часа след многократно прилагане веднъж дневно. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите като няма тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.



Главните метаболити на езомепразол нямат ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от пероралната доза на езомепразол се екскретират под формата на метаболити с урината, а остатъкът – с фекалиите. Под 1% от изходното съединение се открива в урината.

Линейност/Нелинейност

Фармакокинетиката на езомепразол е изследвана при дози до 40 mg два пъти дневно. Площта под кривата концентрация-време се увеличава при многократно прилагане на езомепразол. Това увеличение зависи от дозата и води до повече от пропорционално на дозата увеличение на AUC след многократно прилагане. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на намаление на метаболизма при първо преминаване и на системния клирънс, вероятно причинени от инхибирането на ензима CYP2C19 от езомепразол и/или неговия сулфонов метаболит.

Специални групи пациенти

Слаби метаболизатори

Приблизително при $2,9 \pm 1,5\%$ от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболизатори. При тези лица метаболизмът на езомепразол вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата концентрация-време е била приблизително 100% по-голяма при слабите метаболизатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%.

Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

Пол

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

Чернодробно увреждане

Метаболизмът на езомепразол при болни с леко до умерено нарушена функция на черния дроб може да бъде влошен. Степента на метаболизиране е намалена при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, което води до удвояване на площта под кривата концентрация-време на езомепразол. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg. Езомепразол или главните му метаболити не показват тенденция за акумулиране 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 езомепразол при пациенти с увредена бъбречна функция.

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Юноши на възраст между 12-18 години:

След многократен прием на 20 mg и 40 mg езомепразол, общата експозиция (AUC) и времето за достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max}) при 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



Неклиничните данни от конвенционални проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на фармакологичната 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 идентифицирани при животни при нива на експозиция близки до тези от клинични проучвания и с възможна връзка с клиничното приложение са както следва: Изследванията за канцерогенност при плъхове, извършени с рацемична смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъхове се дължат на продължителната изявена хипергастринемия вследствие на намалена 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

Съдържание на капсулата:

Захарни сфери (захароза и царевично нишесте)

Хипромелоза

Диметикон емулсия 35% съдържаща диметикон, пропилпарахидроксибензоат (E216), метилпарахидроксибензоат (E218), сорбинова киселина, натриев бензоат, полиетилен гликол сорбитан монолаурат, октилфенокси-полиетокси-етанол и пропилен гликол

Полисорбат 80

Манитол

Диацетилирани моноглицериди

Талк

Съполимер на метакрилова киселина- етилакрилат (1:1) дисперсия 30 % съдържаща съполимер на метакрилова киселина и етилакрилат, натриев лаурил сулфат и полисорбат 80

Триетил цитрат

Макроголглицериди стеарати

Обвивка на капсулата:

Черно мастило за отпечатване:

- Черен железен оксид (E 172)
- Шеллак

Жълт железен оксид (E 172)

Титанов диоксид (E 171)

Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери:

2 години

Бутилка:

Преди отваряне на бутилката: 2 години

След отваряне на бутилката: 3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага (бутилка). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага (блистер).



6.5 Данни за опаковката

HDPE бутилка, съдържаща сушител силика гел и е затворена с бяла PP капачка. Бутилката е запечатана с алуминиева пломба.

Размер на опаковките: 28, 30, 90 или 98 капсули.

Блистери от PA-Aluminium-PVC/Алуминиево фолио

Размер на опаковките: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 или 140 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приложение чрез сонда

1. Добавете съдържанието на капсулата към приблизително 25 ml или 50 ml вода. (При някои сонди е необходимо дисперсията да бъде в 50 ml вода, за да се предотврати запушване на сондата от гранулите). Разбъркайте.
2. Изтеглете суспензията в спринцовка, като добавите приблизително 5 ml въздух.
3. Незабавно разклатете спринцовката за приблизително 2 минути, за да се диспергират гранулите.
4. Задръжте спринцовката изправена със заострения край нагоре и проверете дали не е запушена.
5. Прикрепете спринцовката към сондата като продължете да я държите в споменатото положение.
6. Разклатете спринцовката и я насочете с върха надолу. Инжектирайте веднага 5-10 ml в сондата. След това извадете спринцовката и я разклатете (спринцовката трябва да се държи със заострения край нагоре, за да се избегне запушване).
7. Обърнете спринцовката със заострения край надолу и веднага инжектирайте още 5-10 ml в сондата. Повтаряйте процедурата докато се изпразни спринцовката.
8. Ако е необходимо да се отмие веществото, което е останало в спринцовката, напълнете я с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете стъпка 6. При някои сонди са необходими 50 ml вода.

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

Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130, Dolni Mecholupy

102 37 Prague 10

Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Хелидес 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди: 20110045

Хелидес 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди: 20110046



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

18.01.2011/02.10.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТ А

18.08.2023

