

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езомепразол Ромфарм 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Esomeprazole Rompharm 40 mg powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа: 40 mg езомепразол (като натриева сол).
След разтваряне в 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за интравенозно приложение, всеки ml от разтвора съдържа 8 mg езомепразол.

Помощно вещество с известно действие: Всеки флакон съдържа < 1 mmol натрий (23 mg), т.е. по същество „не съдържа натрий“.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Бяла до бледожълта компактна маса или прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210908
Разрешение №	ВВ/ЛЕА/МР-55346
Одобрение №	21.07.2021

Езомепразол Ромфарм прах за инжекционен и инфузионен разтвор е показан при възрастни за:

- Стомашна антисекреторна терапия, когато пероралното приложение не е възможно, като:
 - гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) при пациенти с езофагит и/или тежки симптоми на рефлукс;
 - лечение на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВС.
 - профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВС при рискови пациенти.
- Превенция на повторно кървене, при пациенти след терапевтична ендоскопия, при остро кървене от стомашна или дуоденална язва.

Езомепразол Ромфарм прах за инжекционен и инфузионен разтвор е показан при деца и юноши на възраст от 1 до 18 години за:

- стомашна антисекреторна терапия, когато пероралното приложение не е възможно,
 - гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) при пациенти с ерозивен рефлукс езофагит и/или тежки симптоми на рефлукс.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Дозировка

Стомашно антисекреторно лечение, когато пероралният път не е възможен

Пациенти, които не могат да приемат перорални лекарства, могат да бъдат лекувани парентерално с 20-40 mg, веднъж дневно. Пациентите с рефлуксен езофагит трябва да бъдат лекувани с 40 mg, веднъж дневно. Пациентите, лекувани симптоматично за рефлуксна болест, трябва да бъдат лекувани с 20 mg, веднъж дневно.

За лечение на стомашни язви, свързани с терапия с НСПВС, обичайната доза е 20 mg, веднъж дневно. За профилактика на язва на стомаха и дванадесетопръстника, свързана с терапия с НСПВС, пациентите в риск трябва да бъдат лекувани с 20 mg, веднъж дневно.

Обикновено, продължителността на интравенозната терапия е кратка и преминаването към перорално лечение трябва да се извърши възможно най-скоро.

Предотвратяване на повторно кървене от стомашна и дуоденална язва

След терапевтична ендоскопия поради остра кървяща стомашна или дуоденална язва, трябва да се назначат 80 mg като болус инфузия, в продължение на 30 минути, последвана от непрекъснатата интравенозна инфузия от 8 mg /час, прилагана в продължение на 3 дни (72 часа).

Периодът на парентерално лечение трябва да бъде последван от перорална киселинно-потискаща терапия.

Начин на приложение

За инструкции за разтваряне на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Инжекция

Доза от 40 mg

5 ml от приготвения разтвор (8 mg / ml) трябва да се прилага като интравенозна инжекция за период от поне 3 минути.

Доза от 20 mg

2,5 ml или половината от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се прилага като интравенозна инжекция за период от около 3 минути. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Инфузия

Доза от 40 mg

Приготвеният разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия за период от 10 до 30 минути.

Доза от 20 mg

Половината от приготвения разтвор трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия за период от 10 до 30 минути. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Болус доза от 80 mg

Приготвеният разтвор трябва да се прилага като непрекъснатата интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

Доза от 8 mg /час

Приготвеният разтвор трябва да се прилага като непрекъснатата интравенозна инфузия за период от 71,5 часа (изчислена скорост на инфузия 8 mg /час. Вижте точка 6.3 за срока на годност на приготвения разтвор).



Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция. Поради ограничен опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точка 5.2.)

Чернодробно увреждане

ГЕРБ: Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надвишава максималната дневна доза от 20 mg езомепразол (вж. точка 5.2.).

Кървяща язва: Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. За пациенти с тежко чернодробно увреждане, след начална болус доза от 80 mg езомепразол за инфузия, непрекъснатата интравенозна инфузия, в доза от 4 mg /час, в продължение на 71,5 часа може да бъде достатъчна (вж. точка 5.2.).

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Дозировка

Деца и юноши на възраст от 1 до 18 години

Лечение за потискане на стомашната секреция, когато пероралният път не е възможен

Пациенти, които не могат да приемат перорални лекарства, могат да бъдат лекувани парентерално веднъж дневно, като част от пълния период на лечение на ГЕРБ (вижте дозите в таблицата по-долу).

Обикновено продължителността на интравенозното лечение трябва да бъде кратка и преминаването към перорално лечение трябва да се извърши възможно най-скоро.

Препоръчителни интравенозни дози езомепразол

Възрастова група	Лечение на ерозивен рефлукс езофагит	Симптоматично лечение на ГЕРБ
1-11 години	Тегло <20 kg: 10 mg веднъж дневно Тегло ≥20 kg: 10 mg или 20 mg веднъж дневно	10 mg веднъж дневно
12-18 години	40 mg веднъж дневно	20 mg веднъж дневно

Начин на приложение

За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Инжекция

Доза от 40 mg

5 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно, за период от поне 3 минути.



Доза от 20 mg

2,5 ml или половината от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно, за период от поне 3 минути. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Доза от 10 mg

1,25 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно, за период от поне 3 минути. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Инфузия

Доза от 40 mg

Приготвеният разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия за период от 10 до 30 минути.

Доза от 20 mg

Половината от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия, за период от 10 до 30 минути. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Доза от 10 mg

Една четвърт от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия, за период от 10 до 30 минути. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към други заместени бензимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При наличие на някакъв тревожен симптом (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане дисфагия, хематемеза или мелена) и когато се подозира или е констатирана стомашна язва, трябва да се изключи злокачествено заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да облекчи симптомите и да забави диагностицирането.

Стомашно-чревни инфекции

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

Абсорбция на витамин В12

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

Хипомагнезиемия

Съобщава се за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение на поне три месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Могат да се появят сериозни признаци на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, 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 с дигоксин или лекарствени продукти, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр.



диуретици), медицинските специалисти трябва да имат предвид измерване на нивата на магнезий преди започване на лечението с ИПП и периодично по време на лечението.

Риск от фрактури

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 фрактура на бедрото, китката и гръбначния стълб, главно, при пациенти в старческа възраст или при наличието 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.

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 артралгия, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ, а медицинският специалист трябва да обмисли спирането на приема на езомепразол. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Комбинация с други лекарства

Не се препоръчва едновременното приложение на езомепразол с атазанавир (вж. точка 4.5). Ако комбинацията от атазанавир с инхибитор на протонната помпа се прецени като неизбежна, се препоръчва внимателно клинично наблюдение, в комбинация с увеличаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; дозата от езомепразол 20 mg не трябва да се надвишава.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или приключване на терапията с езомепразол, трябва да се има предвид потенциалните взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и езомепразол (вж. точка 4.5). Клиничното значение на това взаимодействие е неясно. Като предпазна мярка, едновременната употреба на езомепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

Интерференция с лабораторни тестове

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 бъде спряно, 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 се повтори 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 езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Протеазни инхибитори

Има съобщения за взаимодействия на омепразол с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите на тези съобщени взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно рН по време на лечението с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез инхибиране на CYP 2C19.

Има съобщения за понижаване на серумните нива на атазанавир и нелфинавир, при едновременното приложение с омепразол, поради което то не се препоръчва. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg /ритонавир 100 mg да



зdravi доброволци води до значима редуция на експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижаване на AUC, C_{max} и C_{min}). Повишаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира въздействието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) и атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до понижаване с приблизително 30% на експозицията на атазанавир в сравнение с експозицията, наблюдавана при приложение на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно без омепразол 20 mg веднъж дневно. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) води до понижаване на средните AUC, C_{max} и C_{min} на нелфинавир с 36-39% и на средните AUC, C_{max} и C_{min} на фармакологично активния му метаболит M8 със 75-92%. Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременното приложение на омепразол и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4), а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Има съобщения за повишаване на серумната концентрация (80-100%) на саквинавир (прилаган заедно с ритонавир) при едновременно приложение с омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg веднъж дневно няма влияние върху експозицията на дарунавир (прилаган заедно с ритонавир) и ампренавир (прилаган заедно с ритонавир). Лечението с езомепразол 20 mg веднъж дневно не повлиява експозицията на ампренавир (със или без ритонавир). Лечението с езомепразол 40 mg веднъж дневно не повлиява експозицията на лопинавир (прилаган заедно с ритонавир).

Метотрексат

Има съобщения, че при едновременно приложение на метотрексат с ИПП, при някои пациенти нивата на метотрексат се повишават. При приложение на висока доза метотрексат може да се наложи обмисляне на временно спиране на приложението на езомепразол.

Такролимус

Има съобщения, че при едновременно приложение с езомепразол, серумната концентрация на такролимус се повишава. Трябва да се провежда по-строгo проследяване на серумната концентрация на такролимус, както и да се следи бъбречната функция (креатининовия клирънс), а при нужда да се коригира дозата на такролимус.

Лекарствени продукти с рН зависима абсорбция

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други инхибитори на протонната помпа може да намали или увеличи резорбцията на лекарства, чиято резорбция е зависима от стомашното рН. Както и при употребата на други лекарства, които понижават интрагастралната киселинност, резорбцията на лекарства като кетоконазол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, докато резорбцията на лекарства като дигоксин може да бъде повишена при лечение с езомепразол. Едновременното приложение на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от десет доброволци). За дигоксинова токсичност се съобщава рядко. Независимо от това, когато езомепразол се прилага във високи дози на пациенти в старческа възраст, е необходима предпазливост. Терапевтичното лекарствено мониториране на дигоксин трябва да бъде засилено.

Лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP2C19

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразол. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19, като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези лекарствени продукти могат да бъдат увеличени и може да се наложи намаляване на дозата. Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие при високодозов интравенозен режим (80 mg + 8 mg/час). По време на този режим ефектът на езомепразол върху лекарствените продукти, които се метаболизират от CYP2C19 може да бъде по-силно изразен и пациентите трябва стриктно да се наблюдават за нежелани реакции в продължение на тридневното интравенозно лечение.

Диазепам



Едновременното перорално приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаляване на клирънса на субстрата на CYP2C19 диазепам.

Фенитоин

Едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол и фенитоин води до 13% увеличение на най-ниските плазмени нива на фенитоин при пациенти с епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин, при започване или прекъсване на лечението с езомепразол.

Вориконазол

Омепразолът (40 mg веднъж дневно) повишава C_{max} и AUC_{0-24h} на вориконазол (субстрат на CYP2C19) съответно с 15% и 41%.

Цилостазол

Омепразол, както и езомепразол действат като инхибитори на CYP2C19. Омепразол, прилаган в дози от 40 mg на здрави доброволци в кръстосано проучване, повишава C_{max} и AUC за цилостазол, съответно с 18% и 26%, а един от неговите активни метаболити съответно с 29% и 69%.

Цизаприд

При здрави доброволци едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол и цизаприд води до 32% увеличение на площта под кривата на плазмената концентрация-време (AUC) и до 31% удължаване на елиминационния полуживот ($t_{1/2}$), но без значимо повишаване на пиковите плазмени нива на цизаприд. Леко удълженият QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се удължава допълнително, когато цизаприд е приложен в комбинация с езомепразол.

Варфарин

Едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол при пациенти, лекувани с варфарин в клинично изпитване, показва, че времето на кръвостъсване е в рамките на възприетите граници.

При постмаркетинговото наблюдение с перорален езомепразол обаче са съобщени няколко изолирани случая с клинично значимо повишение на INR по време на съпътстващо лечение. Препоръчва се мониториране в началото и в края на съпътстващо лечение с езомепразол и варфарин или други кумаринови производни.

Клопидогрел

Резултати от проучвания при здрави доброволци показват фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg дневна поддържаща доза) и езомепразол (40 mg перорално дневно), което води до намалена експозиция на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% и до намаляване на максималната инхибиция на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация средно с 14%. Когато клопидогрел е прилаган заедно с фиксирана комбинация от езомепразол 20 mg + АСК 81 mg, сравнен със самостоятелно прилагане на клопидогрел в проучване със здрави доброволци, има намалена експозиция на активния метаболит на клопидогрел, с почти 40%. Въпреки това, максималните нива на инхибиция на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация при тези лица е еднаква в групите на клопидогрел и клопидогрел + комбинирания (езомепразол + АСК) продукт. Както от обсервационни, така и от клинични проучвания, са съобщавани противоречиви данни за фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие на езомепразол по отношение на съществени сърдечно съдови събития. Като предпазна мярка, едновременно приложение на езомепразол и клопидогрел трябва да се избягва

Изследвани лекарствени продукти без клинично значимо взаимодействие

Амоксицилин или хинидин



Има данни, че езомепразол не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин и хинидин.

Напроксен или рофекоксиб

Проучванията за оценка на едновременното приложение на езомепразол с напроксен или рофекоксиб, не показват каквито и да е клинично значими фармакокинетични взаимодействия в рамките на краткосрочно проучване.

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 перорално приложение на езомепразол и кларитромицин (500 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP3A4, е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4, може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол, увеличава AUC, на омепразол с 280%. Обичайно не се налага коригиране на дозата на езомепразол и в двата случая. Коригиране на дозата, обаче, трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и ако е показано продължително лечение.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и / или CYP3A4

Лекарствените продукти, за които е известно, че индуцират CYP2C19, CYP3A4 или и двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион), могат да доведат до понижаване на серумните нива на езомепразол, като повишават неговия метаболизъм.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Клиничните данни за експозиция на езомепразол по време на бременност са недостатъчни. С рацемичната смес, данните за омепразол върху по-голям брой експонирани бременности от епидемиологични проучвания не показват малформативни или фетотоксични ефекти.

Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни увреждащи 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. Необходимо е внимание при предписване на езомепразол при бременни жени.

Определено количество данни за бременни жени (между 300-1000 изхода от бременности) показват липса на фето/неонатална токсичност на езомепразол.

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека. Информацията за ефектите на езомепразол върху новородени/бебетата е недостатъчна. Поради това езомепразол не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни с рацемичната смес омепразол, прилагана перорално, не показват наличие на ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езомепразол повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Съобщавани са нежелани реакции, като замаяване (нечести) и замъглено виждане (нечести)



(вж. точка 4.8). Ако такива се развият, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сред най-често съобщаваните в клинични проучвания (и също така през постмаркетинговия период) нежелани реакции са главоболие, болка в корема, диария и гадене. В допълнение, профилът му на безопасност е сходен за различни лекарствени форми, терапевтични показания, възрастни групи и популации пациенти. Не са идентифицирани дозозависими нежелани лекарствени реакции.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции са идентифицирани или подозирани в програмата за клинични изпитвания за езомепразол, прилаган перорално или интравенозно и през постмаркетинговия период при перорално приложение. Реакциите са класифицирани според честотата: много чести $\geq 1/10$; 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 (не може да бъде оценена от наличните данни).

Системо- органен клас	Честота	Нежелан ефект
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, тромбоцитопения
	Много редки	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност, напр. треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Периферен оток
	Редки	Хипонатриемия
	С неизвестна честота	Хипомагниемия (вж. точка 4.4); тежката хипомагниемия може да корелира с хипокалциемия. Хипомагниемията може също да бъде свързана с хипокалиемия.
Психични разстройства	Нечести	Безсъние
	Редки	Раздразнение, обърканост, депресия
	Много редки	Агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Световъртеж, парестезия, сомнолентност
	Редки	Нарушение на вкуса
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни разстройства	Чести	Абдоминална болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
	Нечести	Сухота в устата
	Редки	Стоматит, гастроинтестинална кандидоза
	С неизвестна честота	Микроскопичен колит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	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	Чести	Реакции на мястото на приложение*
	Нечести	Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария
	Редки	Алоpecia, фоточувствителност
	Много рядко	Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (ТЕН)
	С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4)
	Редки	Артралгия, миалгия
	Много редки	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Интерстициален нефрит: при някои пациенти е съобщавана съпътстваща бъбречна недостатъчност
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Много редки	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Общо неразположение, повишено потоотделяне

* Реакции на мястото на приложение са наблюдавани главно в проучване с висока доза експозиция в продължение на 3 дни (72 часа) (вж. точка 5.3).

В отделни случаи се съобщава за необратимо увреждане на зрението при критично болни пациенти, които са получавали омепазол (рацемат) под формата на интравенозна инжекция, особено при високи дози, но не е установена причинно-следствена връзка.

Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, открито, международно проучване за оценка на фармакокинетиката на многократни интравенозни дози с приложение на езомерпазол веднъж дневно в продължение на 4 дена при педиатрични пациенти на възраст от 0 до 18 години (вж. точка 5.2). Общо 57 пациенти (8 деца от възрастовата група 1-5 години) са включени в оценката на безопасността. Резултатите са в съответствие с известния профил на безопасност на езомерпазол, и не са идентифицирани нови сигнали, свързани с безопасността.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани 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 Предоизиране

Понастоящем опитът с преднамерено отравяне е много ограничен. Симптомите, описани във връзка с перорална доза от 280 mg, са били от страна на стомашно-чревния тракт и симптоми на слабост. Еднократни перорални дози от 80 mg езомерпазол и интравенозно приложение на 308 mg в продължение на 24 часа не са довели до никакви събития.

Не е известен специфичен антидот. Езомерпазол се свързва с плазмените протеини във 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 нарушения, свързани с киселинността, инхибитори на протонната помпа.

АТС код: A02B C05

Езомепразол е S-изомер на омепразол и намалява стомашната киселинна секреция чрез специфичен прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на киселинната 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 париеталната клетка, където той инхибира H^+ , K^+ -АТФ-аза - киселинната помпа и инхибира както базалната, така и стимулира киселинната секреция

Фармакодинамични ефекти

След 5 дни перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол, е поддържано стомашно рН над 4, за средно време съответно от 13 и 17 часа, в продължение на 24 часа при пациенти с ГЕРБ. Ефектът е подобен, независимо дали езомепразол се прилага перорално или интравенозно.

Доказана е връзка между инхибирането на киселинната секреция и експозицията след перорално приложение на езомепразол при използване на АUC като сурогатен показател за плазмената концентрация.

По време на интравенозното приложение на 80 mg езомепразол като болус инфузия в продължение на 30 минути, последвано от непрекъсната интравенозна инфузия от 8 mg/час за 23,5 часа, е било поддържано стомашно рН над 4 и рН над 6, за средно време съответно от 21 и 11-13 часа, в продължение на 24 часа, при здрави пациенти.

Излекуване на рефлукс-езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след четири седмици и при 93% след осем седмици на перорално лечение.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, 764 пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва, характеризирани като Ia, Ib, IIa или IIb по Forrest (съответно 9%, 43%, 38% и 10%) 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/час, или плацебо. След началния период от 72 часа, всички пациенти са 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, е бил 5,9% в групата на езомепразол i.v. в сравнение с 10,3% в плацебо-групата. На 30-ия ден след приключване на лечението, процентът на поява на повторно кървене в групата на езомепразол спрямо групата на плацебо е бил съответно 7,7% спрямо 13,6%.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, гастринът в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди



измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Както при деца, така и при възрастни, 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 продължително перорално лечение с антисекреторни лекарствени продукти се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на стомашни жлезисти кисти. Тези промени са физиологично следствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, те са доброкачествени и вероятно са обратими.

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

Педиатрична популация

В едно плацебо-контролирано проучване (98 пациенти на възраст 1-11 месеца) се оценява ефикасността и безопасността при пациенти с признаци и симптоми на ГЕРБ. Езомепразол 1 mg/kg веднъж дневно е прилаган перорално в продължение на 2 седмици (открита фаза), а 80 пациенти са включени за допълнителни 4 седмици (двойносляпа, фаза на прекратяване на лечението). Няма значима разлика между езомепразол и плацебо по отношение на първичната крайна точка - време до прекратяване поради влошаване на симптомите.

В плацебо-контролирано проучване (52 пациенти на възраст <1 месец) се оценява ефикасността и безопасността при пациенти със симптоми на ГЕРБ. Езомепразол 0,5 mg/kg веднъж дневно е прилаган перорално в продължение на минимум 10 дни. Няма значима разлика между езомепразол и плацебо по отношение на първичната крайна точка, промяна спрямо изходното ниво в броя на случаите с поява на симптоми на ГЕРБ.

Резултатите от педиатричните проучвания допълнително показват, че 0,5 mg/kg и 1,0 mg/kg езомепразол при кърмачета, съответно на възраст <1 месец и от 1 до 11 месеца, намалява средния процент на времето с интраезофагеално pH<4. Профилът на безопасност показва сходство с този, наблюдаван при възрастни.

В проучване при педиатрични пациенти с ГЕРБ (на възраст <1 до 17 години), подложени на дългосрочно лечение с ИПП, 61% от децата са развили нискостепенна ECL-клетъчна хиперплазия с неизвестна клинична значимост и без развитие на атрофичен гастрит или карциноидни тумори.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Привидният обем на разпределение в равновесно състояние при здрави лица е приблизително 0,22 l/kg телесно тегло. Езомепразол 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 езомепразол. Останалата част зависи от друг специфичен изоензим - CYP3A4, отговорен за образуването на езомепразол сулфон, основния метаболит в плазмата.

Елиминиране

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

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/час след единична доза и около 9 l/час след многократно приложение. Елиминационният плазмен полуживот е около 1,3 часа след многократно прилагане веднъж дневно.



Между приемите езомепразол се елиминира напълно от плазмата, като няма тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

Основните метаболити на езомепразол не оказват ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от приетата перорално доза езомепразол се екскретира с урината като метаболити, а останалата част - с изпражненията. Под 1% от основния лекарствен продукт се открива непроменен в урината.

Линейност/нелинейност

Общата експозиция (AUC) се увеличава при многократно приложение на езомепразол. Това увеличение е дозозависимо и води до нелинейна зависимост доза-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.

След многократно приложение на 40 mg под формата на интравенозни инжекции, средната максимална плазмена концентрация е приблизително 13,6 $\mu\text{g}/\text{L}$. След перорално приложение на съответстващи дози средната максимална плазмена концентрация е приблизително 4,6 $\mu\text{g}/\text{L}$. По-малко увеличение на общата експозиция (от приблизително 30%) може да се наблюдава след интравенозно приложение в сравнение с пероралното приложение. Наблюдава се линейно спрямо дозата увеличение на общата експозиция след интравенозно приложение на езомепразол като 30-минутна инфузия (40 mg, 80 mg или 120 mg), последвана от продължителна инфузия (4 mg/h или 8 mg/h) за 23,5 часа.

Специални групи пациенти

Бавни метаболизатори

При приблизително $2,9 \pm 1,5\%$ от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени бавни метаболизатори. При тези лица метаболизмът на езомепразол вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно перорално прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната обща експозиция е била приблизително 100% по-голяма при бавните метаболизатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Подобни разлики са били наблюдавани при интравенозно приложение на езомепразол. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.

Пол

След еднократно перорално приложение на 40 mg езомепразол, средната обща експозиция е приблизително 30% по-висока при жени, отколкото при мъже. Не е установена разлика между половете след многократно прилагане веднъж дневно. Подобни разлики са били наблюдавани при интравенозно приложение на езомепразол. 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 експозицията на езомепразол. Поради това при пациенти с ГЕРБ и с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg. При пациенти с кървяща язва и с тежко чернодробно увреждане, след първоначална болус доза от 80 mg, непрекъсната интравенозна инфузия с максимална доза от 4 mg/час в продължение на 71,5 часа може да бъде достатъчна. Езомепразол и главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране при прилагане веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст (>65 години)



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

Педиатрична популация

В едно рандомизирано, открито, международно проучване с многократно дозиране, езомепразол е прилаган веднъж дневно като 3-минутна инжекция в продължение на 4 дни. Проучването включва общо 59 педиатрични пациенти на възраст от 0 до 18 години, от които 50 пациенти (7 деца във възрастовата група от 1 до 5 години) са завършили проучването и са били оценени по отношение на фармакокинетиката на езомепразол.

Таблицата по-долу описва системната експозиция на езомепразол след интравенозно приложение като 3-минутна инжекция при педиатрични пациенти и при възрастни здрави доброволци. Стойностите в таблицата са геометрични средни (интервал). Дозата от 20 mg при възрастни е приложена като 30-минутна инфузия. $C_{ss, max}$ е измерена 5 минути след прилагане на дозата при всички групи педиатрични пациенти и 7 минути след прилагане на дозата при възрастни на доза от 40 mg, и след спиране на инфузията при възрастни на доза от 20 mg.

Възрастова група	Дозова група	AUC(micromol*h/l)	$C_{ss, max}$ (micromol/l)
0-1 месец*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 месеца*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1 -5 години	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 години	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 години	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Възрастни	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Пациент от възрастовата група от 0 до 1 месец се дефинира като пациент с коригирана възраст от ≥ 32 навършени седмици и < 44 навършени седмици, където коригираната възраст е сума от гестационната възраст и възрастта след раждането, в навършени седмици. Пациент от възрастовата група от 1 до 11 месеца има коригирана възраст от ≥ 44 навършени седмици.

** Двама пациенти са изключени, единият най-вероятно слаб CYP2C19 метаболизатор, а другият - на съпътстваща терапия с инхибитор на CYP3 A4.

Предвиждания, базирани на модели сочат, че $C_{ss, max}$ след интравенозно приложение на езомепразол, като 10-минутни, 20-минутни и 30-минутни инфузии, ще се понижи средно с 37% до 49%, 54% до 66% и 61% до 72%, респективно, във всички възрастови и дозови групи в сравнение със случаите, в които дозата се прилага като 3-минутна инжекция.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност на развитието. Изследванията за канцерогенност при плъхове, извършени с перорално приложение на рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти се дължат на продължителната изразена хипергастринемия вследствие на намалената продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция. В неклиничната програма за интравенозно приложение на езомепразол няма данни за вазоиритативен ефект, но е отбелязана лека тъканна възпалителна реакция на мястото на инжектиране след подкожно (паравенозно) инжектиране (вж. точка 4.8).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат
Натриев хидроксид (за корекция на рН).

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или влива едновременно с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.б.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон:
2 години

След реконституиране и разтваряне:

След разтваряне с 5 ml разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%), химичната и физична стабилност при употреба е доказана в продължение на 12 часа при 30 ° C.

След разтваряне и разреждане със 100 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) е доказана химичната и физична стабилност при употреба в продължение на 12 часа при 30 ° C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° C.
Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах в безцветен, стъклен флакон тип I, затворен със сива, бромбутилова гумена запушалка, алуминиева обкатка и бяло, пластмасово отчупващо се капаче.

Вид на опаковката: опаковки от 1 флакон или 10 флакона.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Приготвеният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици и обезцветяване преди приложение. Трябва да се използва само бистър разтвор. Само за еднократна употреба.

Ако не е необходимо цялото приготвено съдържание на флакона, неизползваният разтвор трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Инжекция 40 mg

Инжекционен разтвор (8 mg/ml) се приготвя чрез добавяне на 5 ml 0,9% натриев хлорид за интравенозно приложение към флакона с езомепразол 40 mg.

Приготвеният инжекционен разтвор е бистър и безцветен до много бледожълт.

Инфузия 40 mg

Инфузионен разтвор се приготвя чрез разтваряне на съдържанието на един флакон с езомепразол 40 mg в до 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозно приложение.

Инфузия 80 mg

Инфузионен разтвор се приготвя чрез разтваряне на съдържанието на два флакона с езомепразол 40 mg в до 100 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозно приложение.

Приготвеният инфузионен разтвор е бистър и безцветен до много бледожълт.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

