

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езомепразол Полфарма 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Esomeprazole Polpharma 40 mg powder for solution for injection/infusion

|                                                |            |
|------------------------------------------------|------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |            |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |            |
| Към Рег. №                                     | 20240051   |
| Разрешение №                                   | 68719      |
| BG/MA/MP -                                     | 30-04-2025 |

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа езомепразол (esomeprazole) 40 mg, като езомепразол натрий (as esomeprazole sodium).

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа приблизително 3,28 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бяла до почти бяла порьозна маса или прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Езомепразол Полфарма 40 mg инжекционен и инфузионен разтвор е показан при възрастни за:

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

Езомепразол Полфарма е показан при деца и юноши на възраст от 1 до 18 години за:

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

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

Пациентите, които не могат да приемат перорално лечение, може да бъдат лекувани парентерално с 20-40 mg веднъж дневно. Пациентите с рефлукс-езофагит трябва да бъдат лекувани с 40 mg веднъж дневно. Болни, лекувани симптоматично за рефлуксна болест, трябва да бъдат лекувани с 20 mg веднъж дневно.





Обичайната доза за заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВС, е 20 mg веднъж дневно. При профилактика на стомашна и дуоденална язва, свързани с приложение на НСПВС, рисковите пациенти трябва да бъдат лекувани с 20 mg веднъж дневно.

Обикновено продължителността на интравенозната терапия е кратка, като трябва да се премине към перорално лечение колкото е възможно по-скоро.

#### *Превенция на повторно кървене от стомашна и дуоденална язва*

След терапевтична ендоскопия при остро кървене от стомашна или дуоденална язва, трябва да се назначат 80 mg като болус-инфузия за 30 минути, последвана от непрекъсната интравенозна инфузия от 8 mg/h в продължение на 3 дни (72 часа).

Парентералното лечение трябва да бъде последвано от перорална киселинно-потискаща терапия.

#### 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 в продължение на най-малко 3 минути.

##### Доза от 20 mg

2,5 ml или половината от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно, в продължение на най-малко 3 минути. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

#### *Инфузия*

##### Доза от 40 mg

Приготвеният разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути.

##### Доза от 20 mg

Половината от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

##### Болус доза от 80 mg

Приготвеният разтвор трябва да се приложи като непрекъсната интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

##### Доза от 8 mg/h

Приготвеният разтвор трябва да се приложи като непрекъсната интравенозна инфузия в продължение на 71,5 часа (прискорост на инфузията 8 mg/h. Вижте точка 6.3 за срок на годност след разтворяне)

#### Специални популации

##### *Бъбречни нарушения*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с увреждане на бъбречната функция.

Поради ограничен опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива болни трябва да се лекуват предпазливо (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробни нарушения*

ГЕРБ: Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се назначава максималната дневна доза от 20 mg Езомепразол Полфарма. (вж. точка 5.2)





Кървяща язва: Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане след първоначалната болус доза от 80 mg Езомепразол Полфарма, непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 4 mg/h в продължение на 71,5 часа може да бъде достатъчна. (вж. точка 5.2)

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не е необходима корекция на дозата.

#### *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 езомепразол перорално, може 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 е кратка и веднага щом е възможно, трябва да се премине към перорално лечение.

#### Препоръчителни дози за интравенозно приложение на езомепразол

| Възрастова група | Лечение на ерозивен рефлукс езофагит                                               | Симптоматично лечение на ГЕРБ |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1-11 години      | Тегло < 20 kg: 10 mg веднъж дневно<br>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 в продължение на най-малко 3 минути.

##### Доза от 20 mg

2,5 ml или половината от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно, в продължение на най-малко 3 минути. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

##### Доза от 10 mg

1,25 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно, в продължение на най-малко 3 минути. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

#### *Инфузия*

##### Доза от 40 mg

Приготвеният разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути.

##### Доза от 20 mg

Половината от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.

##### Доза от 10 mg

Една четвърт от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Неизползваното количество трябва да се изхвърли.





### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към други заместени бензимидазоли или към някое от помощните вещества на този лекарствен продукт, изброени в точка 6.1.

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При наличие на някакъв тревожен симптом (напр. значителна непреднамерена загуба на телло, 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 повишаване на риска от стомашно-чревни инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1).

#### *Абсорбция на витамин B12*

Езомепразол, както всички лекарства, блокиращи стомашната киселина, могат да намалят абсорбцията на витамин B12 (цианокобаламин), поради хипо- или ахлоридрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени телесни запаси или с рискови фактори за намалена абсорбция на витамин B12 при дългосрочна терапия.

#### *Комбинация с други лекарства*

Едновременното приложение на езомепразол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако се прецени, че комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа е неизбежна, се препоръчва строго клинично наблюдение в комбинация с повишаване 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 лечение с езомепразол трябва да се има предвид възможността за взаимодействие с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и езомепразол (вж. точка 4.5). Клинично значение на това взаимодействие е неясно. Като предпазна мярка трябва да се избягва едновременната употреба на езомепразол и клопидогрел.

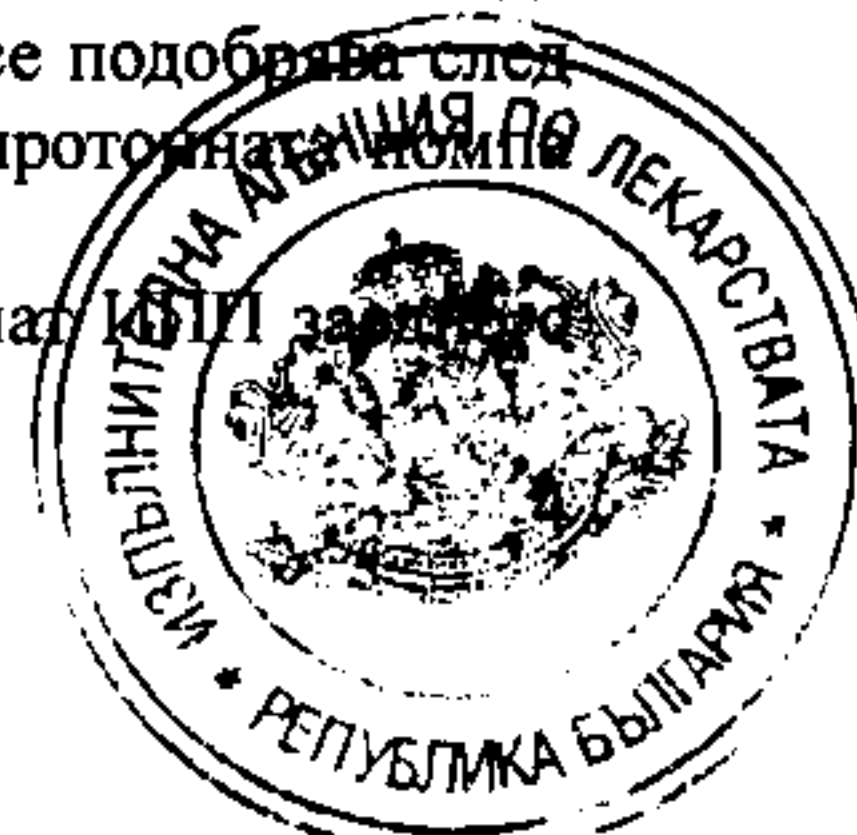
#### *Риск от фрактури*

Инхибиторите на протонната помпа, особено при прилагането им във високи дози и за продължителен период от време (> 1 година), може в известна степен да повишат риска от фрактури на бедрената кост, китката и гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличието на други установени рискови фактори. Проследяващи проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат общия риск от фрактура с 10-40%. В някои от случаите това повишение може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск от остеопороза трябва да получават съответни грижи, съгласно актуалните клинични препоръки и да приемат необходимите количества витамин D и калций.

#### *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 са появят признаци на хипомагнезиемия, като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяване и камерна аритмия, като те може да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и прекратяване приема на инхибитора на протонната помпа (ИПП).

При пациенти, при които се очаква продължително лечение или които приемат ИПП за дълго време,





дигоксин или лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (напр. диуретици), е необходимо измерване нивата на магнезий преди започване на лечението с ИПП и периодично по време на лечението.

#### *Подостър кожен лупус еритематозус (ПКЛЕ)*

Инхибиторите на протонната помпа в много редки случаи се свързват със случаи на ПКЛЕ. Ако се появят лезии, особено на изложени на слънцето части от кожата и ако са придружени с артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно медицинска помощ и медицинските специалисти да прекратят лечението с Езомепразол Полфарма. Появата на ПКЛЕ след лечение с инхибитор на протонната помпа може да повиши риска към ПКЛЕ с други инхибитори на протонната помпа.

#### *Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)*

Много рядко във връзка с лечението с езомепразол се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), като еритема мултиформе (EM), синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежката кожна реакция EM/SJS/TEN/DRESS и трябва незабавно да потърсят медицински съвет от своя лекар, когато забележат каквито и да било показателни признаци или симптоми. При поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции лечението с езомепразол трябва да се прекрати незабавно и при необходимост да се осигури допълнително медицинско лечение/внимателно наблюдение. Лечението не трябва да се възобновява при пациенти с EM/SJS/TEN/DRESS.

#### *Повлияване на лабораторните резултати*

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 временно 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 бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

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

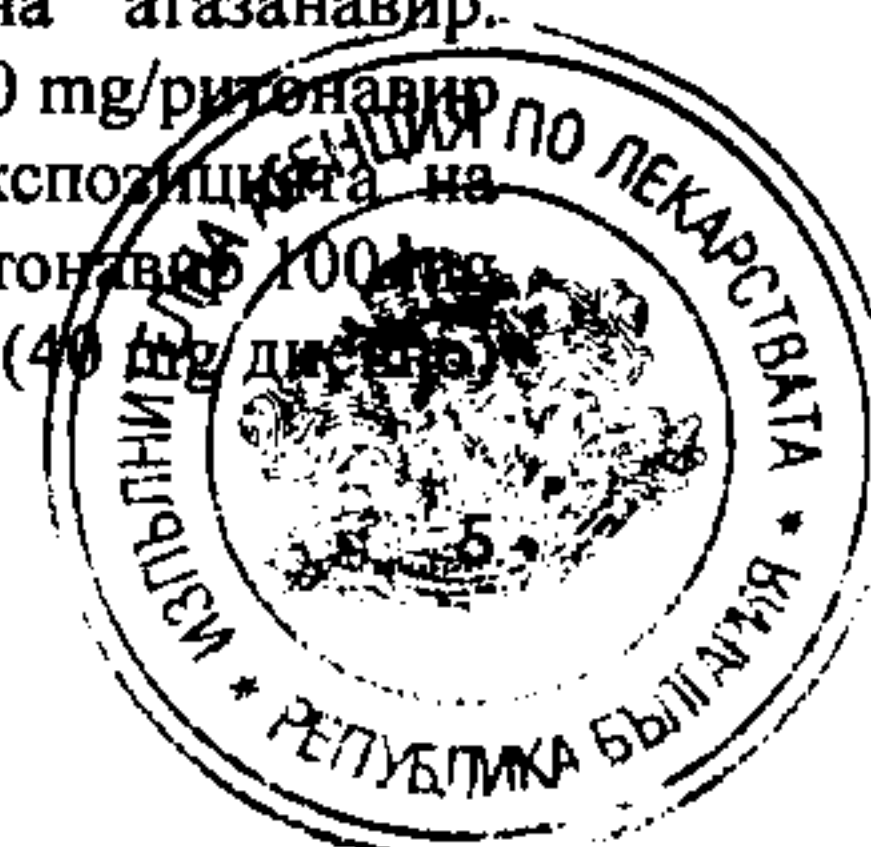
### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### **Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти**

##### *Протеазни инхибитори*

Има съобщения за взаимодействие на омепразол с някои протеазни инхибитори. Клиничното значение и механизмите, които стоят зад тези докладвани взаимодействия, не винаги са известни. Повишеното pH на стомаха по време на лечение с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми за взаимодействие са чрез инхибиране на CYP 2C19.

Има съобщения за намаляване на серумните нива, когато атазанавир и нелфинавир са прилагани заедно с омепразол, и едновременното им приложение не се препоръчва. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до значително понижаване на експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижена AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub>). Увеличението на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg дневно) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до намаляване от около 30% в експозицията на атазанавир, в сравнение с експозицията, наблюдавана при атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg дневно без омепразол 20 mg дневно. Едновременното приложение на омепразол (40 mg дневно)





намалява средната AUC на нелфинавир,  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$  с 36-39%, а средната AUC,  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$  за фармакологично активен метаболит M8 е намалена с 75-92%. Поради подобни фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременното приложение на езомепразол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4), и едновременна употреба на езомепразол с нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

За саквинавир (при едновременно приложение на ритонавир) е съобщено повишаване на серумните нива (80-100%) по време на едновременно лечение с омепразол (40 mg дневно). Лечението с омепразол 20 mg дневно не се отразява на експозицията на дарунавир (при едновременно приложение на ритонавир) и ампренавир (при едновременно приложение на ритонавир). Лечението с езомепразол 20 mg дневно не се отразява на експозицията на ампренавир (с или без съпътстващо приложение на ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg дневно не се отразява на експозицията на лопинавир (при едновременно приложение на 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-строго 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 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, които се метаболизират 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, фенитони и др., плазмените концентрации на тези лекарствени продукти може да се увеличат и да се наложи намаляване на дозата. Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие при високодозов интравенозен режим (80 mg + 8 mg/h). 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% намаление на клирънса на диазепам, субстрат на CYP2C19.





#### *Фенитоин*

Едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол и фенитоин е довело 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*

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

#### *Цилостазол*

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

#### *Цизаприд*

При здрави доброволци едновременното приложение на 40 mg езомепразол и цизаприд е довело до 32% увеличение на площта под кривата плазмена концентрация – време (AUC) и до 31% удължаване на плазмения полуживот ( $t_{1/2}$ ), но не е наблюдавано значимо увеличение на максималните плазмени нива на цизаприд. Леко увеличеният QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложен цизаприд, не се е удължил допълнително, когато цизаприд е бил приложен в комбинация с езомепразол.

#### *Варфарин*

Едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол при пациенти, лекувани с варфарин по време на клинично проучване показва, че времето на кръвосъсирване е било в приетите граници. При постмаркетинговото наблюдение с перорално приет езомепразол, обаче, са съобщени няколко изолирани случаи на клинично значимо повишение на INR по време на едновременно лечение. Препоръчва се мониториране в началото и в края на едновременно лечение с 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.

#### **Проучвани лекарствени продукти без клинично значими взаимодействия**

##### *Амоксицилин или хинидин*

Има данни, че езомепразол няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин или 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.

#### **Влияние на други лекарства върху фармакокинетиката на езомепразол**

##### *Лекарствени продукти, инхибиращи 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 повишава AUCt на омепазола с 280%. Коригиране на дозата на езомепразол не е задължително и в двете ситуации. Въпреки това, дозата трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при дългосрочно лечение.

##### *Лекарствени продукти, индуциращи 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 омепазол върху по-голям брой експонирани бременности от епидемиологичните 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 бремеността, раждането или постнаталното развитие. Необходимо е внимание при предписване на Езомепразол Полфарма на бременни жени.

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

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение 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/бебета е недостатъчна. Езомепразол Полфарма не трябва да се използва по време на кърмене.

##### Фертилитет

Проучвания с рацемична смес омепазол, подаван перорално при животни, не показват ефект по отношение на фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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





Съобщавани са нежелани реакции, като замайване (нечесто) и замъглено виждане (нечесто) (вж. точка 4.8). Ако такива се развият, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани лекарствени реакции са били идентифицирани или подозирани в програмата за клинично проучване за езомепразол, прилаган перорално или интравенозно, и приложен перорално през постмаркетинговия период. Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Редки: Левкопения, тромбоцитопения

Много редки: Агранулоцитоза, панцитопения

##### **Нарушения на имунната система**

Редки: Свръхчувствителност, напр. треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок

##### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Нечести: Периферен оток

Редки: Хипонатриемия

Неизвестна честота: Хипомагнезиемия. (вж. точка 4.4); тежката хипомагнезиемия може да корелира с хопикалциемия; Хипомагнезиемията може също така да бъде свързана с хипокалиемия.

##### **Психични нарушения**

Нечести: Инсомния

Редки: Раздразнение, обърканост, депресия

Много редки: Агресия, халюцинации

##### **Нарушения на нервната система**

Чести: Главоболие

Нечести: Замаяност, парастезия, сомнолентност

Редки: Нарушения на вкуса

##### **Нарушения на очите**

Нечести: Замъглено виждане

##### **Нарушения на ухото и лабиринта**

Нечести: Вертиго (световъртеж)

##### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Редки: Бронхоспазм

##### **Стомашно-чревни нарушения**

Чести: Абдоминална болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, доброкачествени полипи на дъното на стомаха (фундуса)

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 редки: Еритема мултиформе, синдром на Стивънс–Джонсън, токсична епидермална некролиза (ТЕН), Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

С неизвестна честота: Подостър кожен лупус еритематозус (вж. точка 4.4)

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Нечести: Фрактури на бедрената кост, китката и 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 била съобщавана съпътстваща бъбречна недостатъчност

#### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

Много редки: Гинекомастия

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Редки: Отпадналост, повишено потоотделяне

\*Реакциите на мястото на приложение са били наблюдавани главно в проучване с прилагане на високи дози 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 езомепразол (рацемата) 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 езомепразол веднъж дневно в продължение на 4 дни при педиатрични пациенти на възраст от 0 до 18 години (вж. точка 5.2). Общо 57 пациенти (8 деца от възрастова група 1-5 години) са включени в оценката на безопасността. Резултатите са в съответствие с известния профил на безопасност на езомепразол, 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.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Понастоящем опитът с умишлено предозиране е много ограничен. Симптомите, свързани с перорална доза от 280 mg са били от страна на стомашно-чревния тракт и симптоми на





слабост. Еднократни перорални дози от 80 mg езомепразол и интравенозно приложение на 308 mg езомепразол в продължение на 24 часа не са довели до особени събития. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол 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: Инхибитор 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, която се концентрира и превръща в активна форма, в силно киселата среда на секреторните каналчета в париеталните клетки, там той потиска ензима  $H^+K^+-ATP$ -аза-киселинната помпа, потискайки както стимулираната киселинна секреция така и алкалната секреция.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Ефект върху киселинната секреция*

След 5 дни перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол стомашно pH е поддържано 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.

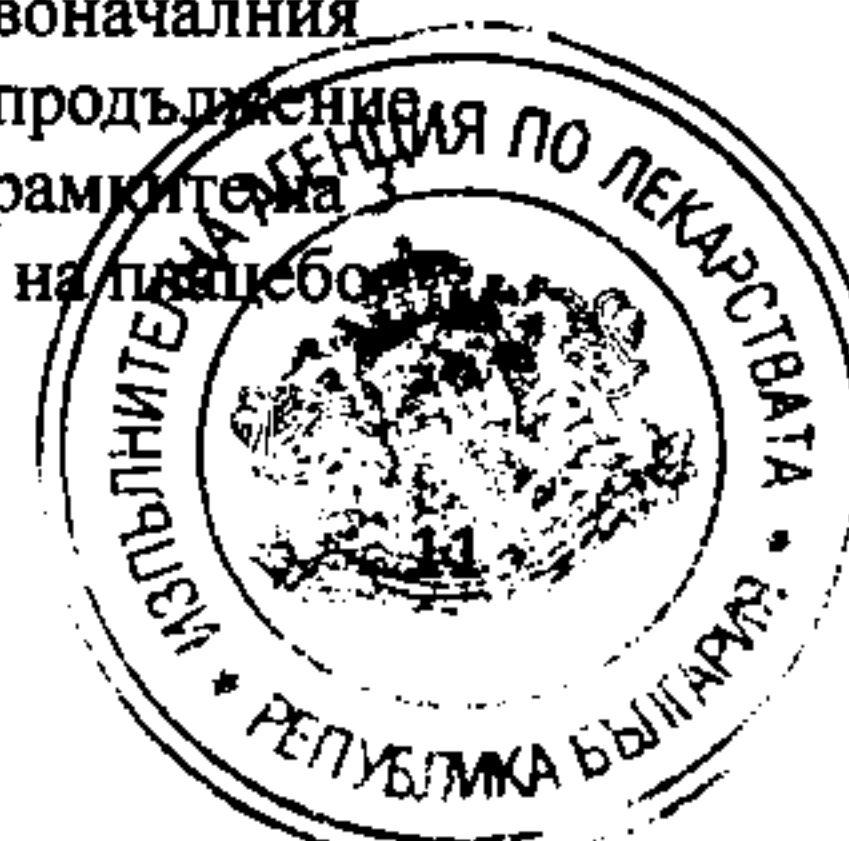
Доказана е връзка между инхибирането на киселинната секреция и експозицията след перорално приложение на езомепразол при използване на AUC като сурогатен показател за плазмената концентрация.

При здрави лица 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/h за 23,5 часа е било поддържано стомашно pH над 4 и pH над 6 за средно време съответно 21 и 11 – 13 часа, в продължение на 24 часа.

##### *Терапевтичен ефект от намалената стомашна киселинност*

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, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване пациенти, с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва, характеризирана като Форест Ia, Ib, IIa или IIb (9%, 43%, 38% и 10% съответно), са били рандомизирани да получават езомепразол инфузионен разтвор (N = 375) или плацебо (N = 389). След ендоскопска хемостаза, в продължение на 72 часа пациентите получавали 80 mg езомепразол интравенозна инфузия за 30 минути, с последваща непрекъсната инфузия от 8 mg/h или плацебо. След първоначалния срок от 72 часа, всички пациенти са получавали перорално 40 mg езомепразол в продължение на 27 дни за супресия на киселините. Процентът на поява на повторно кървене в рамките на 3 дни е бил 5,9% в групата, лекувана с езомепразол, в сравнение с 10,3% за групата на плацебо.





На 30-я ден след лечението, процентът на поява на повторно кървене в групата на езомепразол третираните спрямо плацебо групата е 7,7% спрямо 13,6%.

#### Други ефекти свързани с намалената стомашна киселинност

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, гастрин 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 ентерохромафинни 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 е докладвано известно увеличение в честотата на поява на стомашни жлезити кисти. Тези промени са физиологично следствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, те са доброкачествени и вероятно са обратими.

Намалената стомашна киселинност в резултат на различни въздействия, включително на инхибитори на протонната помпа, води до нарастване броя на бактериите, които нормално присъстват в стомашно-чревния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции като такива 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 на 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 ентерохромафинно-клетъчна хиперплазия с неизвестна клинична значимост и без развитие на атрофичен гастрит или карциноидни тумори.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Разпределение

Реалният обем на разпределение в стационарно състояние при здрави лица е приблизително 0,22 l/kg телесно тегло. Езомепразол е 97% свързан с плазмените протеини.





### Биотрансформация

Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP). Основна 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, основният метаболит в плазмата.

### Елиминиране

Параметрите 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. Елиминационният плазмен полуживот е около 1,3 часа след многократно прилагане веднъж дневно. Общата експозиция (AUC) се увеличава с многократно приложение на езомепразол. Това увеличение зависи от дозата и води до нелинейна доза-AUC след многократно приложение. 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.

Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между отделните дози, като няма тенденции за акумулиране при приложение веднъж дневно.

След многократно приложение на 40 mg под формата на интравенозни инжекции средната максимална плазмена концентрация е приблизително 13,6 micromol/l. След перорално приложение на съответстващи дози средната максимална плазмена концентрация е приблизително 4,6 micromol/l. По-малко увеличение на общата експозиция (от приблизително 30%) може да се наблюдава след интравенозно приложение в сравнение с пероралното приложение. Има доза-линейно увеличение на общата експозиция след интравенозно приложение на езомепразол като 30-минутна инфузия (40 mg, 80 mg или 120 mg), последван от непрекъсната инфузия (4 mg/h или 8 mg/h) в продължение на 23,5 часа.

Главните метаболити нямат действие върху секрецията на стомашните киселини. Почти 80% от перорална доза се екскретира като метаболити в урината, а останалото количество – чрез фекалите. По-малко от 1% от изходния лекарствен продукт се открива в урината.

### *Специални популации 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 перорално прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно, средната обща експозиция 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%. Подобни разлики са били наблюдавани при интравенозно приложение на езомепразол. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.

#### *Пол*

След еднократно перорално прилагане на 40 mg езомепразол, средната обща експозиция е приблизително 30% по-голяма при жени, отколкото при мъже. Не е установена полова разлика след многократно приложение веднъж дневно. Подобни разлики са били наблюдавани при интравенозно приложение на езомепразол. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.

#### *Чернодробни нарушения*

Метаболизмът на езомепразол при пациенти с леко до умерено нарушена функция на черния дроб може да бъде влошен. Степента на метаболизиране е намалена при пациенти с тежко увреден





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/h в продължение на 71,5 часа може да бъде достатъчна. Езомепразол и главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

#### Бъбречни нарушения

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

#### Старческа възраст

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 ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ ) | $C_{ss,max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ ) |
|------------------|-----------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| 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  $\geq 32$  навършени седмици и  $< 44$  навършени седмици, където коригираната възраст е сума от гестационна възраст и възрастта след раждането в навършени седмици. Пациент от възрастова група от 1 до 11 месеца може да има коригирана възраст  $\geq 44$  навършени седмици.

\*\* Двама пациенти са изключени, единият най-вероятно слаб CYP2C19 метаболитатор, а другият – на съпътстваща терапия с инхибитор на CYP3A4.

Предвижданията, 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 за развитието. Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но идентифицирани при животни при нива на експозиция близки до тези от клинични проучвания и с възможна връзка с клиничното приложение са както следва:

Проучванията за канцерогенност при плъхове, извършени с перорално приложение на рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ентерохромафинни-клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти са резултат от продължителната изразена хипергастринемия вследствие на намаленото производство на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция. В неклиничната програма за интравенозната форма на езомепразол няма данни за вазоиритативен ефект, но са отбелязани леки тъканни възпалителни реакции на мястото на инжектиране след подкожно (паравенозно) инжектиране. Вижте точка 4.8

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Динариев едетат

Натриев хидроксид (за корекция на pH).

### 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

2 години

*Срок на годност след реконституиране*

При употреба е доказана химичната, физична и микробиологичната стабилност в продължение на 12 часа при 30°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага, освен ако не е реконституиран/разреден в контролирани и валидирани асептични условия. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Флаконите могат да се съхраняват на обикновено стайно осветление извън кутията в продължение на 24 часа. Да не се съхранява при температура над 30°C.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml стъклен флакон, запечатан с гумена запушалка и алуминиева обкатка с чупещо се капаче.

Размер на опаковката: 10 флакона, 50 флакона.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.





## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Преди употреба приготвеният разтвор трябва да се огледа за наличие на твърди частици и промяна на цвета. Трябва да се използва само бистър разтвор. Да не се използва, ако има частици в приготвения разтвор. Само за еднократна употреба.

Ако не се изисква използването на цялото разтворено количество, неизползваната част от разтвора трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

### *Инжекция 40 mg*

Инжекционен разтвор (8 mg/ml) се приготвя като към флакона, съдържащ 40 mg езомепразол се прибавят 5 ml 0,9% натриев хлорид за интравенозна употреба.

При прилагане на доза от 20 mg трябва да се използва само половината от приготвения разтвор. Цялото неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърли.

Приготвеният инжекционен разтвор е бистър и безцветен до много светложълт.

### *Инфузия 40 mg*

Инфузионен разтвор се приготвя като съдържанието на един флакон езомепразол 40 mg се разтвори в до 100 ml 0,9% натриев хлорид за интравенозна употреба.

Приготвеният инфузионен разтвор е бистър и безцветен до много светложълт.

### *Инфузия 80 mg*

Инфузионен разтвор се приготвя като съдържанието на два флакона с езомепразол 40 mg се разтвори в до 100 ml 0,9% натриев хлорид за интравенозна употреба.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański  
Полша

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рет. №: 20240051

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

Дата на първо разрешаване: 23.02.2024

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

