

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нексопрал 20 mg стомашно-устойчиви таблетки
Nexopral 20 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Светлорозови, елипсовидни, двойноизпъкнали физикохимични и фармакологични свойства
mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Краткотрайно лечение на симптоми на рефлукс (парене и киселинна регургитация).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната доза е 20 mg езомепразол (една таблетка) дневно.

Може да е необходимо да се приема по една таблетка в 2-3 последователни дни до достигане подобряване на симптомите. Продължителността на лечението е до 2 седмици. След като се достигне подобрене на симптомите, лечението следва да се преустанови.

Ако симптомите не се подобрят в рамките на 2 седмици, пациентът следва да се консултира с лекар.

Специални популации

Пациенти с увредена бъбречна функция

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

Пациенти с увредена чернодробна функция

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане е необходима консултация с лекар преди приемане на езомепразол (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

Педиатрична популация

ФИЗИКОХИМИЧНИ И ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220255
Разрешение №	B61MK7MP-60162
Одобрение №	07-09-2022



Употребата на Нексопрал при пациенти под 18 години за показание „Краткотрайно лечение на симптоми на рефлукс (парене и киселинна регургитация)“ не е подходяща.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели, с половин чаша вода. Таблетките не трябва да се дъвчат или разтрошават.

Като алтернатива (за пациенти със затруднено преглъщане) таблетките може да се разтворят в половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като може да се разтвори стомашно-устойчивото покритие. Да се разбърква внимателно, докато таблетката се разпадне и течността с пелетите да се изпие веднага или в рамките на 30 минути. Чашата трябва да се изплакне до половината с вода и съдържанието да се изпие. Пелетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, субституирани бензимидазоли или към някое от помощните вещества, 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

Общи положения

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се обърнат към лекар:

- При наличие на съществена непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена, както при съмнение за стомашна язва или диагностицирана такава. Тогава трябва да бъде изключено злокачествено заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да маскира симптомите и да забави поставянето на диагноза.
- Ако са имали стомашна язва или са претърпели гастроинтестинално хирургично лечение.
- Ако са били на продължително симптоматично лечение за лошо храносмилане или парене за 4 или повече седмици.
- Ако имат жълтеница или тежко чернодробно заболяване.
- Ако са на възраст над 55 години с нови или наскоро променени симптоми.

Пациентите с дългосрочни повтарящи се симптоми на лошо храносмилане или парене трябва да посещават лекаря си на регулярни интервали. Пациентите над 55 годишна възраст, които приемат ежедневно каквито и да е не предписани от лекар облекчаващи лошото храносмилане или парене продукти, следва да информират своя фармацевт или лекар.

Пациентите не трябва да приемат продължително Нексопрал като превантивен лекарствен продукт.

Лечението с инхибитори на протонната помпа (ИПП) може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като напр. такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter* и при хоспитализирани пациенти – възможно от *Clostridium difficile* (вж. точка 5.1).

Пациентите, на които предстои ендоскопско изследване или дихателен тест с уреазен диамин, трябва да се консултират с лекаря си, преди да приемат това лекарство.

Комбинация с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на езомепразол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).



Ако комбинацията от атазанавир с ИПП се счита за неизбежна, препоръчва се внимателно клинично наблюдение при прилагане на комбинация с увеличаваща се доза на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир.

Не трябва да се превишава дозата от 20 mg езомепразол.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или приключване на лечението с езомепразол, трябва да има възможност за взаимодействие с лекарствени продукти, метаболизиращи чрез CYP2C19. Наблюдава се взаимодействие между клопидогрел и езомепразол. Клиничното значение на това взаимодействие е неустановено. Употребата на езомепразол с клопидогрел не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Пациентите не трябва да приемат друг ИПП или H₂ блокер едновременно.

Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

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

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 се спре временно най-малко за 5 дни преди определяне 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 захароза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти:

Тъй като езомепразол е енантиомер на омепразол, се очаква лекарствените взаимодействия да бъдат подобни.

1. Протеазни инхибитори

Има съобщения, че омепразол взаимодейства с някои антиретровирусни медикаменти. Клиничното значение и механизмите на тези взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно pH по време на лечение с омепразол може да промени абсорбцията на антиретровирусния медикамент. Други възможни механизми на взаимодействие могат да се осъществяват чрез инхибиране на CYP2C19.

При някои антиретровирусни медикаменти, като атазанавир и нелфинавир се съобщава за понижаване на серумните нива при съвместен прием с омепразол, поради което се препоръчва едновременно приложение. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg на здрави доброволци доведе до значително понижение на експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижение).



AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min}$). Повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременното приложение на езомепразол с атазанавир не се препоръчва, а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказано (виж т.4.3 и т.4.4).

Докладвани са повишени серумни нива (80-100%) на саквинавир (при съпътстваща употреба на ритонавир) по време на едновременно лечение с омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg еднократно дневно няма ефект върху експозицията на дарунавир (при съпътстваща употреба на ритонавир) и ампренавир (при съпътстваща употреба на ритонавир).

Лечението с 20 mg езомепразол веднъж дневно няма ефект върху експозицията на ампренавир (с и без съпътстваща употреба на ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg веднъж дневно няма ефект върху експозиция на лопинавир (със съпътстваща употреба на ритонавир).

2. Метотрексат

Съобщава се за повишени нива на метотрексат, когато е приеман заедно с инхибитори на протонната помпа. При приложение на високи дози метотрексат може да се обмисли временно прекъсване на езомепразол.

3. Такролимус

Има съобщения, че едновременното приложение на езомепразол повишава серумните нива на такролимус. Концентрациите на такролимус, както и на бъбречната функция (креатинин) трябва да се наблюдават активно и дозата на такролимус да се коригира, ако е необходимо.

Лекарствени продукти, чиято абсорбция зависи от pH

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други инхибитори на протонната помпа може да повиши или понижи абсорбцията на лекарствени продукти, ако механизмът им на абсорбиране зависи от стомашното pH.

Абсорбцията на лекарствени продукти като кетоконазол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена по време на лечението с езомепразол, докато абсорбцията на дигоксин може да се увеличи.

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). Рядко е била съобщавана дигоксинова токсичност. Трябва обаче да се внимава, когато езомепразол се прилага във високи дози при пациенти в старческа възраст. Тогава трябва да се засили терапевтичното наблюдение на дигоксин.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C19

Езомепразол инхибира основно метаболизиращия го ензим CYP2C19. Затова, когато езомепразол се комбинира с други лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C19, като варфарин, фенитоин, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, диазепам, и др., плазмените концентрации на тези активни вещества може да се повишат и е необходимо понижение на тяхната доза.

Плазмените концентрации на активния метаболит на клопидогрел, трансформиран чрез CYP2C19, може да бъдат намалени.

Варфарин

Едновременното приложение на 40 mg езомепразол при пациенти, получаващи варфарин по време на клинично проучване е показало, че времето на съсирване не превишава допустимите стойности. Въпреки това по време на постмаркетингово наблюдение са били установени няколко случая на повишение на INR с клинично значение. Ако на пациента са били дадени варфарин или други кумаринови производни, се налага съпътстваща терапия.



с езомепразол, то сериозно се препоръчва да се извършва наблюдение при започване и приключване на лечението.

Клопидогрел

Резултати от проучвания при здрави доброволци показват, че фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg дневна поддържаща доза) и езомепразол (40 mg перорално дневно), 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%. Обаче, максималните нива на инхибиция на АДФ индуцирана тромбоцитна агрегация при тези лица са еднакви в двете групи.

От обсервационни и клинични проучвания са докладвани противоречиви данни за клиничните последици от фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие на езомепразол по отношение на значителни сърдечно-съдови събития. Като предпазна мярка едновременната употреба с клопидогрел трябва да се избягва.

Фенитоин

Едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 13% повишение на най-ниските плазмени нива на фенитоин при пациенти с епилепсия. Препоръчва се плазмените концентрации на фенитоин да бъдат мониторираны, когато се започва или спира лечение с езомепразол.

Вориконазол

Омепразол (40 mg веднъж дневно) повишава C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на вориконазол (субстрат на CYP2C19) с 15% и 41% съответно.

Цилостазол

Омепразол, както и езомепразол, действат като инхибитори на CYP2C19. Омепразол, прилаган при 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 съпътстващо приложение на 40 mg езомепразол води до 32% повишение на площта под кривата концентрация-време (AUC) и до 31% удължаване на елиминационния полуживот ($t_{1/2}$), но не и до значимо повишение на максималните плазмени нива на цизаприд. Леко удълженият QT-интервал, наблюдаван след самостоятелно приложението на цизаприд, не се е увеличил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол.

Диазепам

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

Изследвани лекарствени продукти без клинично значимо взаимодействие

Амоксицилин и хинидин

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



Напроксен или рофекоксиб

Проучванията, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и напроксен или рофекоксиб, не са открили никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия по време на краткосрочни проучвания.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на езомепразол

Лекарствени продукти, които инхибират CYP2C19 и/или CYP3A4

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибитор на CYP3A4 - кларитромицин (500 mg 2 пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4, може да доведе повишаване на експозицията на езомепразол повече от 2 пъти. Въпреки това не се налага адаптиране на дозата на езомепразол. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол повишава AUCt на омепазол с 280%. Не се изисква корекция на дозата на езомепразол в нито една от тези ситуации. Въпреки това, трябва да се обмисли коригиране на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане и в случай на продължително лечение.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и/или CYP3A4

Лекарства, за които е известно, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4 или и двата (като рифампицин и жълт кантарион), могат да доведат до намаляване на серумните нива на езомепразол, тъй като повишават метаболизма му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ограничено количество данни за приложение при бременни жени (проследени бременности между 300 – 1000) не показва малформации или фето/неонатална токсичност на езомепразол.

Проучванията при животни, проведени с езомепразол, не са показали директни или индиректни неблагоприятни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като превантивна мярка е препоръчително да се избягва употребата на Нексопрал по време на бременността.

Кърмене

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека.

Не е налична достатъчно информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета.

Езомепразол не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни с рацемичната смес омепазол, прилаган перорално, не показват ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност



Главоболие, абдоминална болка, диария и гадене са сред тези нежелани реакции, които са докладвани най-често при клинични проучвания и при постмаркетингова употреба. Профилът на безопасност е подобен за различните лекарствени форми, терапевтични показания, възрастови групи и популации пациенти. Не са идентифицирани дозозависими нежелани реакции.

Табличен списък с нежелани лекарствени реакции

В рамките на програмата за клинични изпитвания и след излизането на езомепразол на пазара са идентифицирани или се подозират описаните нежелани лекарствени реакции. Нито една от тях не е била свързана с дозата.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по-долу по честота и според системно-органичния клас. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			левкопения, тромбоцитопения	агранулоцитоза, панцитопения	
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност, напр. треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		периферен оток	хипонатриемия		хипомагнезиемия; тежката хипомагнезиемия, може да бъде свързана с хипокалциемия и хипокалиемия
Психични нарушения		безсъние	раздразнение, обърканост, депресия	агресия, халюцинации	
Нарушения на нервната система	главоболie	световъртеж, парестезии, сънливост	нарушение на вкуса		
Нарушения на очите			замъглено зрение		



Нарушения на ухото и лабиринта		вертиго			
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения			бронхоспазм		
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка, запек, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)	сухота в устата	стоматит, стомашно-чревна кандидоза		микроскопски колит
Хепатобилиарни нарушения		повишени чернодробни ензими	хепатит с или без жълтеница	чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с анамнез за предишно чернодробно заболяване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		дерматит, сърбеж, обрив, уртикария	алопеция, фоточувствителност	еритема мултиформе, синдром на <i>Stevens-Johnson</i> , токсична епидермална некролиза (TEN)	субакутен лупус еритематозес (вж т.4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			артралгия, миалгия	мускулна слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				интерстициален нефрит	



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			отпадналост, засилено изпотяване		

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 28903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Опитът с преднамерено предозиране е много ограничен. Симптомите, описани при приемане на 280 mg, са от страна на стомашно-чревния тракт и слабост. Еднократните дози от 80 mg са приемани без никакви прояви. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва в голяма степен с плазмените протеини, поради което не подлежи на диализа. Както и при други случаи на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и да се прилагат общо поддържащи средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на протонната помпа
АТС код: A02BC05

Езомепразол е S-изомер на омепразол и понижава секрецията на киселина в стомаха посредством специфичен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на киселинната помпа в париеталните клетки. R- и S-изомерите на омепразол имат сходна фармакодинамична активност.

Механизъм на действие

Езомепразол е слаба основа, която се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на секреторните канали на париеталните клетки, където инхибира ензима H⁺K⁺-АТФаза - основната ензимоосигуряваща дейност на протонната помпа и инхибира както базалната, така и стимулираната секреция на киселина.

Фармакодинамични ефекти

След перорален прием на езомепразол 20 mg и 40 mg началото на ефекта настъпва в рамките на 1 час. След приложение на 20 mg езомепразол веднъж дневно в продължение на 14 дни средното пиково ниво на киселинност след стимулация с пентагастрин е било понижено с 90% при измерване 6 -7 часа след приема на петия ден.

След петдневно перорално приложение на 20 mg или 40 mg езомепразол, рН в стомаха е било поддържано над 4 в продължение на 13 часа и 17 часа от 24 часовия период.



пациенти с ГЕРБ. Пациентите, поддържащи стомашно рН над 4 най-малко за 8, 12 и 16 часа с езомепразол 20 mg, са били респективно 76%, 54% и 24%. Съответните проценти за езомепразол 40 mg са 97%, 92% и 56%.

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

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, гастринът в серума се повишава в отговор на понижаваната 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.

При пациенти на продължително лечение с езомепразол е било наблюдавано повишение на ECL- клетките, вероятно свързано с повишените серумни нива на гастрин. Счита се, че тези находки нямат клинична значимост.

Намалената стомашна киселинност поради каквито и да е причини, вкл. употреба на инхибитори на протонната помпа, води до повишаване в стомаха на броя на бактериите, нормални обитатели на гастроинтестиналния 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*. При хоспитализирани пациенти са възможни също инфекции, причинени от *Clostridium difficile*.

Клинична ефективност

Доказано е, че 20 mg езомепразол ефективно лекува честите киселини при пациенти, получаващи една доза на 24 часа в продължение на 2 седмици. В две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани основни проучвания са лекувани 234 пациента със скорошна анамнеза на чести киселини с 20 mg езомепразол за 4 седмици. Симптоми, свързани с киселинен рефлукс (като киселини и киселинна регургитация) са били оценени ретроспективно за период от 24 часа. И в двете проучвания резултатът с езомепразол 20 mg е значително по-добър в сравнение с плацебо за първичната крайна точка, пълно облекчаване на киселини, определени като липса на епизоди на киселини през последните 7 дни преди последното посещение (33,9% - 41,6% спрямо плацебо 11,9 - 13,7%, ($p < 0,001$)). Вторичната крайна точка на пълно облекчаване на киселини, определена като липса на киселини в дневника на пациента в продължение на 7 последователни дни са статистически значими през двете - седмица 1 (10,0% - 15,2% спрямо плацебо 0,9% - 2,4%, $p = 0,014$, $p < 0,001$) и седмица 2 (25,2% - 35,7% спрямо плацебо 3,4% - 9,0%, $p < 0,001$).

Други вторични крайни точки подкрепят първичната крайна точка, включително облекчаване на киселини в седмица 1 и седмица 2, процент от денонощия /24 часа/ без киселини през седмица 1 и седмица 2, средно тежки киселини в седмица 1 и седмица 2 и време до първоначално и продължаващо облекчение от киселини за 24-часов период и през нощта в сравнение с плацебо. Приблизително 78% от субектите на 20 mg езомепразол съобщават за първо облекчаване от киселини в рамките на първата седмица от лечението в сравнение с до 52 - 58% за плацебо. Времето за трайно облекчаване на киселини, определено като 7 последователни дни без киселини са регистрирани за първи път, е значително по-кратко в групата на езомепразол 20 mg (39,7% - 48,7% на 14 -ия ден спрямо плацебо 1,0% - 20,2%). Средното време до първото облекчаване на киселините през нощта е бил дасп, статистически значимо в сравнение с плацебо в едно проучване ($p = 0,048$) и приблизително съвпаднало с стойност в другия ($p = 0,069$). Около 80% от нощите са били без киселини за първичния период от време и 90% от нощите са били без киселини до 2 седмици от всяко клинично проучване.



в сравнение с 72,4 – 78,3% за плацебо. Оценките на изследователите за облекчаването от киселини са в съответствие с оценките на субектите, показващи статистически значими разлики между езомепразол (34,7% - 41,8%) в сравнение с плацебо (8,0% - 11,4%). Изследователите също така установяват, че езомепразол е значително по-ефективен от плацебо за облекчаване на киселинна регургитация (58,5% - 63,6% срещу плацебо 28,3% - 37,4%) по време на оценка през 2 седмица.

След цялостна оценка на лечението (Overall Treatment Evaluation - OTE) на пациенти на седмица 2, 78,0-80,7% от пациентите на 20 mg езомепразол съобщават, че състоянието им се подобрява, в сравнение със 72,4 - 78,3% за плацебо. Повечето от тях оценяват важността на тази промяна като важна до изключително важна в извършване на ежедневните си дейности (79 - 86% на седмица 2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Езомепразол е киселинно лабилен и се прилага перорално като стомашно-устойчиви гранули. Превръщането му в R-изомер *in vivo* е незначително. Абсорбцията на езомепразол е бърза, като максималните плазмени нива се наблюдават приблизително 1-2 часа след приема.

Абсолютната бионаличност е 64% след еднократна доза от 40 mg и се повишава до 89% след многократно приложение веднъж дневно. При 20 mg езомепразол съответните стойности са респективно 50% и 68%.

Едновременно приемане с храна може да забави и намали абсорбцията на езомепразол, макар че това не оказва значимо влияние на ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

Разпределение

Обемът на разпределение в steady state състояние при здрави лица е приблизително 0,22 l/kg телесно тегло. Езомепразол се свързва в 97% с плазмените протеини.

Биотрансформация

Езомепразол се метаболизира напълно от цитохром P450 системата (CYP), т.е. от неговите изомери CYP2C19 и по-малко от CYP3A4. Метаболизмът на езомепразол в най-голяма степен зависи от полиморфния CYP2C19, отговорен за образуването на хидроксид- и дезметил- метаболити на езомепразола. Останалата част зависи от друг специфичен изоензим - CYP3A4, отговорен за образуването на езомепразол сулфон, основен метаболит в плазмата.

Елиминиране

Показателите по-долу отразяват предимно фармакокинетиката при лица с функциониращ CYP2C19, наречени екстензивни метаболитатори.

Общият плазмен клирънс е около 17 l/h след еднократна доза и около 9 l/h след многократно приложение. Плазменният полуживот е около 1,3 часа след многократно прилагане веднъж дневно. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите, без тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

Основните метаболити на езомепразол нямат ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от пероралната доза езомепразол се екскретират като метаболити с урината, останалото количество - с фекаса. По-малко от 1% от изходното вещество се открива в урината.

Линейност/нелинейност



Фармакокинетиката на езомепразол е била проучвана при дози до 40 mg два пъти дневно. Площта под кривата концентрация/време се увеличава при многократно приложение на езомепразол. Това увеличение е дозо-зависимо и води до повече от пропорционално на дозата повишение на AUC след многократно прилагане. Зависимостта от дозата и времето се дължи на намаление на метаболизма на първо преминаване (*first pass*) и системния клирънс, вероятно причинени от инхибирането на ензима CYP2C19 от езомепразол и/или неговия сулфонов метаболит.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Слаби метаболизатори

Приблизително $2,9 \pm 1,5\%$ от хората не притежават функциониращ ензим CYP2C19 и се наричат слаби метаболизатори. При тези хора метаболизмът на езомепразол вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно, средната стойност на площта под кривата концентрация-време е била приблизително 100% по-голяма при слабите метаболизатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Тези факти нямат отношение към дозировката на езомепразол.

Пол

След еднократен прием на 40 mg езомепразол средната стойност на площта под кривата на концентрация-време е приблизително 30% по-голяма при жени, отколкото при мъже. След многократно приложение не са били наблюдавани полови различия. Тези факти нямат отношение към дозировката на езомепразол.

Чернодробно увреждане

Метаболизмът на езомепразол при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция може да е нарушен. Степента на метаболизиране е намалена при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция, което води до удвояване на площта под кривата концентрация-време на езомепразол. Затова при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg. Езомепразол или неговите основни метаболити не показват тенденция към кумулиране при приемане веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с намалена бъбречна функция. Тъй като през бъбреците се елиминират метаболитите на езомепразол, но не и изходното вещество, не се очаква метаболизмът на езомепразол да се промени при пациенти с увредена бъбречна функция.

Старческа възраст (≥ 65 години)

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания не показват особен риск за човека въз основа на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност след многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност по отношение репродуктивност и развитие. Нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са идентифицирани при животни при нива на експозиция близки до тези от клинични проучвания и е възможна връзка с клиничното приложение, са както следва:



Изследванията за канцерогенност при плъхове, извършени с рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL- клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъхове се дължат на продължително изразената хипергастринемия вследствие на намалена продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъховете с инхибитори на стомашната секреция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пелети

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

Талк

Триетилов цитрат

Хипромелоза (2910 (3 cPs))

Захарни сфери (mesh 60/80)

Магнезиев стеарат

Хидроксипропилцелулоза

Глицеролов моностеарат 40-55 (тип II)

Полисорбат 80

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Повидон К-29/31

Макрогол 6000

Кросповидон (тип А)

Натриев стеарил фумарат

Филмово покритие на таблетката:

Опадрай розов 03В34284

Хипромелоза (2910 (6 cPs))

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (PEG 400)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

14 стомашно-устойчиви таблетки се опаковат в ОПА/алуминий/PVC/алуминий блистер

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2022 г.

