

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150319
Разрешение №	62276, 21-04-2023
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езомепразол-Чайкафарма 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Esomeprazole-Tchaikapharma 40 mg powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа езомепразол (*esomeprazole*) 40 mg (като натриева сол).

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа < 1 mmol натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бяла до почти бяла порьозна компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Езомепразол-Чайкафарма прах за инжекционен и инфузионен разтвор е показан за:

Възрастни

- стомашна антисекреторна терапия, когато перорално приложение не е възможно, като:
 - гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) при пациенти с езофагит и/или тежки симптоми на рефлукс;
 - заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС);
 - профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВС при рискови пациенти;
- краткосрочно поддържане на хемостазата и превенция на повторно кървене при пациенти след терапевтична ендоскопия при остро кървене от стомашна или дуоденална язва.

Деца и юноши на възраст от 1 до 18 години

- стомашна антисекреторна терапия, когато перорално 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

Възрастни

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

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

Обичайната доза за заздравяване на стомашна язва, свързана с терапия 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.

Поддържане на хемостазата и превенция 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 за 30 мин, последвана от непрекъсната интравенозна инфузия от 8 mg/час в продължение на 71,5 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.

Инжекции

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 приложи като интравенозна инжекция в продължение на поне 3 минути. Цялото неизползвано 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. Цялото неизползвано 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 (при скорост на инфузията 8 mg/час. Вижте точка 6.3 за срок на годност след разтваряне).

Специални популации

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

ГЕРБ: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При болни с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надхвърля максималната дневна доза от 20 mg Езомепразол-Чайкафарма (вж. точка 5.2).



Кървяща язва: При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се налага коригиране на дозата. При болни с тежко чернодробно увреждане, след първоначалната болус доза от 80 mg Езомепразол-Чайкафарма за инфузия, непрекъсната 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

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 перорално лечение, може да се лекуват 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 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.

Инжекции

Доза от 40 mg

5 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се приложи като интравенозна инжекция в продължение на поне 3 минути.

Доза от 20 mg

2,5 ml или половината от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се приложи като интравенозна инжекция в продължение на поне 3 минути. Цялото използвано количество трябва да се изхвърли.

Доза от 10 mg

1,25 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се приложи като интравенозна инжекция в продължение на поне 3 минути. Цялото използвано 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. Цялото използвано 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. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

4.3 Противопоказания

Съобщава се за известна свръхчувствителност към езомепразол, други субституирани бензимидазоли или към някоя друга съставка на този лекарствен продукт, изброени в точка 6.1.

Езомепразол не трябва да се прилага едновременно с нелфавинир (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 злокачественост, тъй като лечението с Езомепразол-Чайкафарма може да облекчи симптомите и да забави диагностицирането.

Стомашно-чревни инфекции

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до слабо повишаване на риска от гастроинтестинални 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 ахлехидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени телесни запаси или с рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при дългосрочна терапия.

Хипомагнезиемия

Съобщава се за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение на поне 3 месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Могат да се появят сериозни признаци на хипомагнезиемия, като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяване 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 в комбинация с дигоксин или лекарства, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (напр. диуретици), здравните специалисти трябва да имат предвид измерване на нивата на магнезий преди започване на терапия с ИПП и периодически 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 фрактури на бедрото, китката или гръбначния стълб, главно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други 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 болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Езомепразол-Чайкафарма. Появата на SCLE, 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

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, препоръчва се внимателно клинично наблюдение в комбинация с повишаване на дозата атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; дозата от езомепразол 20 mg не трябва да бъде надвишавана.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване и приключване на терапия с езомепразол, трябва да се имат предвид потенциалните взаимодействия с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19.

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%. Въз основа на тези данни, едновременно приложение на езомепразол и клопидогрел трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Повлияване на лабораторни резултати

Повишените нива на хромогенин А (CgA) могат да интерферират с изследвания за невроендокринни тумори. За да се избегне тази интерференция, лечението с езомепразол трябва да бъде спряно поне 5 дни преди измерването 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) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Ефекти върху бъбреците

Остър тубулоинтерстициален нефрит (ТИН) е наблюдаван при пациенти, приемащи продукти, съдържащи езомепразол и напроксен, и може да възникне по всяко време на терапията с Езомепразол-Чайкафарма (вж. раздел 4.8). Острият тубулоинтерстициален нефрит може да прогресира до бъбречна недостатъчност.

При съмнение за ТИН приемът на Езомепразол-Чайкафарма трябва да се преустанови и незабавно да се започне подходящо лечение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Протеазни инхибитори

Съобщава се за взаимодействие на омепразол с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите, които обуславят тези докладвани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно pH по време на лечение с омепразол може да промени резорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са посредством инхибирането на CYP2C19.

За атазанавир и нелфинавир са докладвани понижени серумни нива, когато се прилагат едновременно с омепразол и едновременно приложение не се препоръчва. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци понижава значително експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижена AUC, C_{max} и C_{min}). Увеличаването на дозировката на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg два пъти дневно) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg не



зdravi доброволци понижава експозицията на атазанавир с приблизително 30% в сравнение с експозицията, наблюдавана с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно без омепразол 20 mg два пъти дневно. Едновременното приложение на омепразол (40 mg два пъти дневно) понижава средния AUC, C_{max} и C_{min} на нелфинавир с 36-39%, а средният AUC, C_{max} и C_{min} за фармакологично активния метаболит M8 се е понижил със 75-92%. Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, не се препоръчва едновременното приложение на езомепразол и атазанавир (вж. точка 4.4), а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказно (вж. точка 4.3).

За саквинавир (със съпътстващо приложение на ритонавир) са съобщени повишени серумни нива (80-100%) по време на лечение с омепразол (40 mg два пъти дневно). Лечението с омепразол 20 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на дарунавир (със съпътстващо приложение на ритонавир) и ампренавир (със съпътстващ ритонавир). Лечението с омепразол 20 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на ампренавир (със или без съпътстващо приложение на ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на лопинавир (със съпътстващо приложение на ритонавир).

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.

Такролимус

Има съобщения, че едновременното приложение на езомепразол повишава серумните нива на такролимус.

Лекарствени продукти с pH-зависима абсорбция

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с Езомепразол-Чайкафарма и други инхибитори на протонната помпа може да намали или увеличи резорбцията на лекарства, чиято резорбция е зависима от стомашното pH. Както и при употребата на други лекарства, които понижават интрагастралната киселинност, резорбцията на лекарства като кетоназол, 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 след това трябва да бъде засилено.

Лекарства, метаболизирани 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, имапрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези лекарства може да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействие с високодозовия интравенозен режим (80 mg + 8 mg/h). Ефектът на езомепразол върху лекарства, метаболизирани от CYP2C19 може да бъде по-изразен по време на този режим и пациентите трябва стриктно да се мониторират за нежелани ефекти по време на тридневната интравенозна терапия.

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 фенитоина при болни с епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин при започване или прекъсване на



лечението с езомепразол.

Вориконазол

Омепразол (40 веднъж дневно) повишава C_{max} и AUC, 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 увеличаване на максималните плазмени нива на цизаприд. Леко удълженият QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се е удължил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол.

Варфарин

Едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол на пациенти, лекувани с варфарин, по време на клиничните изпитвания е показало, че времето на кръвосъсирване е било в приетите граници. В постмаркетинговия период при перорално приет езомепразол са съобщени няколко изолирани случая с клинично значимо повишение на INR по време на едновременно приложение с варфарин. Препоръчва се мониториране в началото и 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%.

Не е сигурно, обаче, до каква степен това взаимодействие е клинично важно. Едно проспективно, рандомизирано (но незавършено) проучване (при над 3 760 пациенти, сравняващо плацебо с омепразол 20 mg при пациенти, лекувани с клопидогрел и АСК) и нерандомизирани, post-hoc анализи на данни от големи, проспективни, рандомизирани проучвания за клиничен изход (при над 47 000 пациенти) не представя доказателства за повишен риск от нежелано сърдечно-съдово събитие, когато клопидогрел и ИПП, включително езомепразол, са прилагани едновременно.

Резултатите от няколко обсервационни проучвания са противоречиви по отношение на наличие на повишен риск или липса на повишен риск от сърдечно-съдови тромбоемболични събития, когато клопидогрел се прилага заедно с ИПП.

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 е еднаква в групите на клопидогрел + комбинирания (езомепразол + АСК) продукт, вероятно поради едновременното приложение на ниска доза АСК.

Изследвани лекарствени продукти без клинично значимо взаимодействие

Амоксицилин или хинидин



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

Напроксен или рофекоксиб

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

Ефекти на други лекарства 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_t на омепазол 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

Лекарствени продукти, известни като индуктори на CYP2C19 или на CYP3A4 или и на двата (като рифампицин и жълт кантарион), могат да доведат до понижаване на серумните нива на езомепразол като повишават метаболизма на езомепразол.

Педиатрична популация

Проучванията, изследващи лекарствени взаимодействия, са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данни за експозиция на езомепразол по време на бременност са ограничени. Епидемиологични изследвания с рацемична смес омепазол при голяма експозиция по време на бременност не показват вредни или токсични за ембриона ефекти. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни 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-Чайкафарма при бременни жени.

Ограничено количество данни при бременни жени (изход от бременност: между 300 – 1 000) не сочи малформации или фето/неонатална токсичност на езомепразол.

Проучвания при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Списък с нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са били идентифицирани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол, прилаган перорално или интравенозно, и по време на перорално приложение през постмаркетинговия период. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на 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 $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения в кръвта и лимфната система

Редки: Левкопения, тромбоцитопения;

Много редки: Агранулоцитоза, панцитопения.

Нарушения на имунната система

Редки: Свръхчувствителност (напр. треска, ангиоедем и анафлактична реакция/шок).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Периферен оток;

Редки: Хипонатриемия;

С неизвестна честота: Хипомагнезиемия; тежката хипомагнезиемия може да доведе до хипокалциемия; Хипомагнезиемия може също така да доведе до хипокалиемия.

Психични нарушения

Нечести: Инсомния;

Редки: Раздразнение, обърканост, депресия;

Много редки: Агресия, халюцинации.

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие;

Нечести: Световъртеж, парестезия, сомнолентност;

Редки: Нарушения на вкуса.

Нарушения в зрението

Нечести: Замъглено зрение.

Нарушения на слуха и вестибуларни разстройства

Нечести: Вертиго.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Редки: Бронхоспазм

Стомашно-чревни нарушения

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



Нечести: Сухота в устата;

Редки: Стоматит, гастроинтестинална кандидоза;

С неизвестна честота: Микроскопичен колит.

Чернодробни нарушения

Нечести: Повишени чернодробни ензими;

Редки: Хепатит със 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).

С неизвестна честота: Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4).

Мускуло-скелетни, нарушения на съединителната тъкан и костите

Нечести: Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4);

Редки: Артралгия, миалгия;

Много редки: Мускулна болест.

Нарушения на бъбреците и пикочната система

Много редки: тубулоинтерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност); при някои пациенти е била съобщавана съпътстваща бъбречна недостатъчност.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: Гинекомастия.

Нарушения от общ характер и нарушения в мястото на приложение

Редки: Отпадналост, повишено потоотделяне.

*Реакции 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 рацемата езомепразол 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 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 безопасност. Резултатите по отношение на безопасността са в съответствие с познатия профил на безопасност на езомепразол и не са идентифицирани нови сигнали, свързани с нея.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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

4.9 Предозиране

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 езомепразол и интравенозно приложение на 308 mg в продължение на 24 часа не са довели до никакви 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: Лекарства за лечение на нарушения, свързани с киселинността, инхибитори на протонната помпа
АТС код: A02BC05

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 ензима H^+ , K^+ -АТФ-аза-киселинната помпа и инхибира както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

Фармакодинамични ефекти

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

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, било поддържано стомашно pH над 4 и pH над 6, за средно време съответно от 21 и 11-13 часа, в продължение на 24 часа, при здрави лица.

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 двойнослепо, 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 минути



последвала непрекъсната инфузия от 8 mg/h, 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 ($p=0,0256$). На 7-ия и 30-ия ден след приключване на лечението процентът на поява на повторно кървене в групата на езомепразол спрямо групата на плацебо е бил съответно 7,2% спрямо 12,9% ($p=0,0096$) и 7,7% спрямо 13,6% ($p=0,0092$).

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, серумният гастрин се увеличава в отговор на намалената стомашна киселинна секреция. Също така се повишава хромогринин А (CgA) поради понижената стомашна киселинност. Повишеното ниво на CgA може да повлияе изследванията за невроендокринни тумори. Литературни данни сочат, че инхибиторът на протонната помпа трябва да бъде спрян 5-14 дни преди измерванията 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 перорално 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 стомашна киселинност в резултат от различни въздействия, включително на инхибитори на протонната помпа, води до нарастване 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, например причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*, а при хоспитализирани пациенти са възможни също и такива 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 съвпада с този, наблюдаван при възрастни.

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



5.2 Фармакокинетични свойства

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 хидроксид- 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/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.

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

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

Линейност/нелинейност

Площта под кривата плазмена концентрация – време (AUC) се увеличава при многократно прилагане на езомепразол. Това увеличаване зависи от дозата 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 сулфанов метаболит.

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. 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

Слаби метаболитатори

Приблизително при $2,9 \pm 1,5$ % от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитатори. 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 метаболитатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболитатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Подобни разлики са 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 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, непрекъснатата 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.

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 елиминирането на изходното съединение, не се очакват промени в метаболизма на езомепразол при пациенти с увредена бъбречна функция.

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

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 възрастова група от 1 до 5 години) завършват проучването и са 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 възрастова 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 възрастова група от 1 до 11 месеца има коригирана възраст от ≥ 44 навършени седмици.

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

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

Неклинични данни от конвенционални проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на фармакологична безопасност, токсичност след многократно третиране, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност по отношение на репродуктивност и развитие. 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:

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 хипергастриенемия вследствие на намалената продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция. В предклиничната програма за интравенозната лекарствена форма на езомепразол няма сведения за вазоиритация, но са отбелязани слаби тъканни възпалителни реакции на мястото на инжектиране след подкожна (паравенозна) инжекция (вж. точка 4.8).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат

Натриев хидроксид (за коригиране на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага заедно с други лекарствени продукти, освен тези, споменати в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

Срок на годност след разтваряне

Доказана е химична и физична стабилност на разтвора в продължение на 12 часа при 30°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употребата са отговорност на потребителя, като се препоръчва разтворът да се съхранява за период до 24 часа при температура 2-8°C (в хладилник).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява при



температура под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml стъклени флакони от прозрачно стъкло тип I, с тъмносива гумена запушалка, алуминиева обкатка и пластмасова отчупваща се капачка.

Всяка опаковка съдържа 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение приготвеният разтвор трябва да се огледа за наличие на твърди частици и промяна на цвета. Трябва да се използва само бистър разтвор. Само за еднократно приложение.

Ако не е необходимо да се използва цялото количество от разтвора, приготвен от съдържанието на флакона, цялото неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Инжекции 40 mg

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

Приготвеният инжекционен разтвор е светложълт.

Инфузия 40 mg

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

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 интравенозно приложение.

Приготвеният инфузионен разтвор е светложълт.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. „Г. М. Димитров” № 1
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
имейл: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20150319

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

Дата на първо разрешение за употреба: 06.10.2015



Дата на последно подновяване на разрешението за употреба:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2023

