

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езопраджен 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули  
Езопраджен 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули

Esopragen 20 mg gastro-resistant hard capsules  
Esopragen 40 mg gastro-resistant hard capsules

|                                                  |                 |
|--------------------------------------------------|-----------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                 |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                 |
| Към Рег. №                                       | 20100702103     |
| Разрешение №                                     | ВГ144/Р 61377-5 |
| Одобрение №                                      | 17-01-2023      |

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Езопраджен 20 mg

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 20 mg езомепразол (*esomeprazole*), като езомепразол магнезий (*esomeprazole magnesium*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 45,58 mg захароза (*sucrose*).

### Езопраджен 40 mg

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 40 mg езомепразол (*esomeprazole*), като езомепразол магнезий (*esomeprazole magnesium*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 91,16 mg захароза (*sucrose*).

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула

### Езопраджен 20 mg:

Пелети с бял до кремав цвят в твърди желатинови капсули, с дължина 15,8 mm  $\pm$  0,4 mm и ширина 5,85 mm  $\pm$  0,03 (приблизително), с капачка и тяло с розов цвят, с черен надпис "Mylan" над "EM20" на двете части на капсулата.

### Езопраджен 40 mg:

Пелети с бял до кремав цвят в твърди желатинови капсули, с дължина 19,3 mm  $\pm$  0,4 mm и ширина 6,93 mm  $\pm$  0,03 (приблизително), с капачка и тяло с кафяв цвят, с черен надпис "Mylan" над "EM40" на двете части на капсулата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Езопраджен е показан за:

#### Възрастни

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- Лечение на ерозивен рефлуксен езофагит.
- Продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив.
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).



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

- Заздравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori*.
- Предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язви, свързани с *Helicobacter pylori*.

**Пациенти нуждаещи се от продължителна терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НПВЛП):**

- Заздравяване на стомашни язви, свързани с лечение с НПВЛП.
- Профилактика на стомашни и дуоденални язви, свързани с лечение с НПВЛП при рискови пациенти.

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

**Лечение на синдром на *Zollinger Ellison***

Юноши на възраст над 12 години

**Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)**

- Лечение на ерозивен рефлуксен езофагит
- Продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за профилактика на рецидив
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

**В комбинация с антибиотици за лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori***

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

##### **Дозировка**

##### **Възрастни**

**Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)**

- Лечение на ерозивен рефлуксен езофагит  
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.  
Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които езофагитът не е бил излекуван или симптомите персистират.
- Продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за профилактика на рецидив  
20 mg веднъж дневно.
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)  
20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 4 седмици, пациентът трябва да се изследва допълнително. След като симптомите отзвучат, последващ контрол на симптоматиката може да се достигне като се приемат 20 mg веднъж дневно. Може да се използва режим при необходимост, с прием на 20 mg веднъж дневно при нужда. При пациенти лекувани с НСПВС, при които е на лице риск от развитие на стомашни и дуоденални язви, последващ контрол на симптоматиката чрез използване на режим при необходимост не се препоръчва.

**В комбинация с подходяща антибактериална терапевтична схема на лечение за ерадикация на *Helicobacter Pylori***

- Заздравяване на дуоденална язва, свързана с инфекция с *Helicobacter pylori*  
и
- Предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язви, свързани с инфекция с *Helicobacter pylori*



Езопраджен 20 mg с амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg, всичките два пъти дневно в продължение на 7 дни.

#### **Пациенти нуждаещи се от продължителна терапия с НПВЛП**

- Заздравяване на стомашни язви, свързани с лечение с НПВЛП  
Препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 4-8 седмици.
- Профилактика на стомашни и дуоденални язви, свързани с лечение с НПВЛП при рискови пациенти  
20 mg веднъж дневно.

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

40 mg веднъж дневно, в продължение на 4 седмици, след интравенозно индуцирана превенция на кървене при пептична язва.

#### **Лечение на синдром на *Zollinger Ellison***

Препоръчителната начална дозировка на Езопраджен е 40 mg два пъти дневно. В следствие дозировката трябва да се определи индивидуално и лечението се продължава докато е клинично показано. Въз основа на наличните клинични данни по-голяма част от пациентите може да бъдат контролирани при дози от 80 до 160 mg езомепразол дневно. В случай, че се налага доза над 80 mg дневно тя трябва да се раздели на две отделни дневни дози.

#### **Специални популации**

##### **Увредена бъбречна функция**

При пациенти с увредена бъбречна функция не се налага промяна на дозировката. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точка 5.2).

##### **Увредена чернодробна функция**

Не се налага промяна на дозировката при пациенти с леко до умерено увреждане на черния дроб. При пациенти с тежко увреждане на черния дроб максималната доза от 20 mg Езопраджен не трябва да бъде надвишавана (вж. точка 5.2).

##### **Пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст не се налага промяна на дозировката.

##### **Педиатрична популация**

#### **Юноши на възраст на и над 12 години**

#### **Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)**

- Лечение на ерозивен рефлуксен езофагит:  
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.  
Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които езофагитът не е бил излекуван или симптомите персистират.
- Продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за профилактика на рецидив  
20 mg веднъж дневно.
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)  
20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 4 седмици, пациентът трябва да се изследва допълнително. Симптомите могат да бъдат отзвучат, последващ контрол на симптоматиката може да се постигне като се приема 20 mg веднъж дневно.



### **Лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori***

При избора на подходяща комбинация за лечение трябва да се имат предвид официалните национални, областни и местни данни за бактериална резистентност, продължителност на лечение (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни) и подходящата употреба на антибактериални лекарствени продукти. Лечението трябва да се провежда от лекар-специалист.

Препоръчаната дозировка е:

| Тегло      | Дозировка                                                                                                                                                                          |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 - 40 kg | Комбинация с два антибиотика: езомепразол 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесна маса се приемат едновременно, два пъти дневно в продължение на една седмица. |
| > 40 kg    | Комбинация с два антибиотика: езомепразол 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се приемат едновременно, два пъти дневно в продължение на една седмица.                    |

### **Деца под 12-годишна възраст:**

Други формулировки на това лекарство може да бъдат по-подходящи за деца на възраст под 12 години.

### **Начин на приложение**

За перорално приложение. Капсулите трябва да се гълтат цели с течност. Капсулите не трябва да се смачкват или дъвчат. Пациенти, които имат затруднение при преглъщане на капсулите, капсулите могат да се отворят и съдържанието (пелетите) да се смеси в половин чаша с негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно устойчивото покритие може да се разтвори. Течността с пелетите да се изпие незабавно или в рамките до 30 минути. Чашата се изплаква от останалите по нея пелети, като се напълва наполовина с вода и течността се изпива. Пелетите не трябва да се дъвчат или стриват.

При пациенти, които не могат да поглъщат, капсулите могат да се отворят и съдържанието да се смеси с негазирана вода и получената суспензия да се приложи с помощта на стомашна сонда. Важно е да се провери внимателно дали избраната спринцовка и сонда са подходящи. За подготовката и инструкции за приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към езомепразол, субституирани бензимидазоли или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.**

При наличие на каквито и да са обезпокоителни симптоми (напр. значителна нежелателна загуба на тегло, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена) и в случаите, при които се подозира или е диагностицирана стомашна язва, трябва да се изключи злокачествено заболяване, тъй като лечението с Езопраджен може да облекчи симптомите и да забави поставяне на диагнозата.

### **Продължителна употреба**

Пациентите на продължително лечение (особено тези, които подлежат на лечение за повече от една година) трябва да са под редовно наблюдение.

### **Лечение при нужда**

Пациентите, които се лекуват само при нужда, трябва да бъдат информирани, че се свържат незабавно с лекар си, ако симптомите променят характера си.



### Ерадикация на *Helicobacter pylori*

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се има предвид възможните лекарствени взаимодействия на всички лекарства, участващи в тройната комбинация. Кларитромицин е мощен инхибитор на CYP3A4 и поради това трябва да се имат предвид противопоказанията и взаимодействията на кларитромицин, когато тройната комбинация се прилага при пациенти, които приемат едновременно и други лекарства, метаболизиращи се от CYP3A4, като цизаприд.

### Инфекции на стомашно-чревния тракт

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до повишаване на риска от стомашно-чревни инфекции като такива причинени от *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1).

### Абсорбция на витамин B12

Езомепразол, както всички лекарства потискащи киселинната секреция, може да намали абсорбцията на витамин B12 (цианокобаламин) вследствие на хипо или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при продължително лечение на пациенти с намалена телесна маса или рискови фактори за намалена абсорбция на витамин B12.

### Хипомагнезиемия

Има съобщения за тежка хипомагнезиемия при пациенти лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол за период от поне 3 месеца, в повечето случаи за 1 година. Сериозни прояви на хипомагнезиемия, като умора, спазми, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия може да се проявят, но те може да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се подобрява след приложение на магнезий и прекратяване на лечението с ИПП.

При пациентите, за които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат ИПП с дигоксин или с лекарствени продукти, които може да причинят хипомагнезиемия (напр. диуретици), медицинските специалисти трябва да имат предвид определяне на стойностите на магнезий преди започване на лечението с ИПП и периодично по време на лечение.

### Риск от фрактура

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се приемат във високи дози и продължително време (повече от 1 година) може умерено да повишат риска от фрактура на бедрото, китката и прешлените, най-вече при пациенти в старческа възраст или при наличие на други съществуващи рискови фактори. Обсервационни проучвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа може да повишат общия риск от фрактури с 10-40%. В някои случаи това повишаване може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск за остеопороза трябва да получават лечение в съответствие със съществуващите клинични препоръки и трябва да приемат достатъчно витамин D и калций.

### Едновременното приложение с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на езомепразол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.5). В случай на преценка, че използването на комбинацията от атазанавир и инхибитор на протонната помпа не може да бъде избегнато, препоръчва се внимателно клинично наблюдение в комбинация с увеличаване на дозата на атазанавир до 400 mg с ритонавир 100 mg; дозата на езомепразол не трябва да надхвърля 20 mg.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или спиране на лечението с езомепразол трябва да се има предвид вероятността за взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19. Установено е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничното значение на това взаимодействие не е ясно. Като предпазна мярка едновременна употреба на езомепразол и клопидогрел не трябва да се предприема.



Когато се предписва езомепразол за лечение при нужда, трябва да се има предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, поради промени на концентрациите на езомепразол в плазмата (вж. точка 4.5).

#### Захароза

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с рядка вродена непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтозна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### Натрий

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

#### Подостър кожен лупус еритематозус (ПКЛЕ)

Приложението на инхибитори на протонната помпа са свързани с много редки случаи на проява на ПКЛЕ. Ако възникнат лезии, особено в откритите участъци от кожата, изложени на действието на пряка слънчева светлина и ако са придружени от болки в ставите, пациентът трябва да потърси незабавно медицинска помощ, като медицинският специалист трябва да обмисли спиране на лечението с езомепразол. ПКЛЕ след предишно лечение с инхибитор на протонната помпа може да увеличи риска от проява на ПКЛЕ с други инхибитори на протонната помпа.

#### Повлияване на резултати от лабораторни изследвания

Повишени стойности на Chromogranin A (CgA) може да повлияят на изследване за невроендокринни тумори. За да се избегне това повлияване, лечението с езомепразол трябва да се прекрати поне 5 дни преди измерването на CgA (вж. точка 5.1). Ако стойностите на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното измерване, измерванията трябва да бъдат повторени 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

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

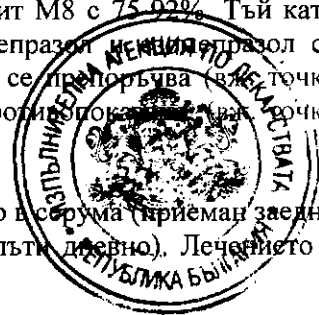
#### **Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарства**

##### *Протеазни инхибитори*

Има съобщения, че омепразол взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничното значение и механизъмът на тези съобщени взаимодействия не винаги са известни. Покачването на стомашното рН при лечение с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез инхибиране на CYP 2C19.

Съобщено е, че концентрациите на атазанавир и нелфинавир в серума се понижават, когато се приемат 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 води до значително понижение на експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижение на AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$ ). Увеличението на дозировката на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg четири пъти дневно) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци понижава експозицията на атазанавир приблизително с 30%, сравнение с експозицията на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg четири пъти дневно без омепразол 20 mg четири пъти дневно. Едновременното приложение на омепразол (40 mg четири пъти дневно) с нелфинавир намалява средните стойности на AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на нелфинавир с 36-39% и средните стойности на AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на фармакологично активният метаболит M8 с 75-92%. Тъй като фармакодинамичните ефекти и фармакокинетичните свойства на омепразол и езомепразол са сходни, едновременното приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4), а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Съобщава се за повишаване на концентрациите (80-100%) на саквинавир в серума (приеман заедно с ритонавир) при едновременно лечение с омепразол (40 mg четири пъти дневно). Лечението с



омепразол 20 mg четири пъти дневно не оказва ефект върху експозицията на дарунавир (приеман заедно с ритонавир) и ампренавир (приеман заедно с ритонавир). Лечението с езомепразол 20 mg четири пъти дневно не оказва ефект върху експозицията на ампренавир (приеман самостоятелно и заедно с ритонавир). Лечението с омеппразол 40 mg четири пъти дневно не оказва ефект върху експозицията на лопинавир (приеман заедно с ритонавир).

#### *Метотрексат*

При някои пациенти се съобщава за повишаване на нивата на метотрексат, когато се прилага едновременно с ИПП. Може да се обсъди временно прекратяване на приема на езомепразол, когато се прилагат високи дози метотрексат.

#### *Такролимус*

При едновременното приложение на езомепразол се съобщава за повишени стойности на такролимус в серума. Трябва да се извършва периодично проследяване на концентрациите на такролимус, както и на бъбречната функция (креатининов клирънс), а дозата на такролимус да се коригира, ако е необходимо.

#### *Лекарствени продукти с рН-зависима абсорбция*

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други ИПП може да увеличи или намали абсорбцията на лекарства с рН-зависима абсорбция. Както и при употреба на други лекарствени продукти, които намаляват интрагастралната киселинност, абсорбцията на лекарствени продукти, като кетоназол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, а абсорбцията на дигоксин може да се повиши по време на лечение с езомепразол. Едновременно приложение на омеппразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до около 30% при двама от десет доброволци). Рядко се съобщава за дигоксинова токсичност. Необходимо е обаче внимание, когато езомепразол се дава във високи дози на пациенти в старческа възраст. Проследяване на терапевтичните стойности на дигоксин при тези случаи е наложително.

#### *Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP 2C19*

Езомепразол инхибира CYP2C19, основния ензим, който го метаболизира. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19, като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., концентрациите на тези лекарства в плазмата може да се увеличат и да се наложи намаляване на дозата. Това трябва да се има предвид, особено когато езомепразол се предписва за лечение при нужда.

#### *Диазепам*

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

#### *Фенитоин*

Едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до увеличение с 13% на най-ниските концентрации на фенитоин при пациенти с епилепсия. Препоръчва се мониториране на концентрациите на фенитоин при започване или прекъсване на лечението с езомепразол.

#### *Вориконазол*

Омеппразол (40 mg веднъж дневно) покачва стойностите на  $C_{max}$  и  $AUC_t$  на вориконазол (субстрат на CYP2C19), с 15% и 41%, съответно.

#### *Цилостазол*

Омеппразол, а така също и езомепразол действат като инхибитори на CYP2C19. В кръстосано клинично проучване, при здрави доброволци, приемът на омеппразол в дози от 40 mg повишава стойностите на  $C_{max}$  и  $AUC$  за цилостазол с 18% и 26%, съответно, и на един от активните му метаболити с 29% и 69%, съответно.

#### *Цизаприд*



При здрави доброволци едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до увеличение с 32% на площта под плазмената крива концентрация-време (AUC) и с 31% удължаване на времето на полуживот ( $t_{1/2}$ ), но не е наблюдавано значимо увеличаване на максималните плазмени концентрации на цизаприд. Леко удължения QTc-интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не е бил увеличил допълнително, когато цизаприд е бил даван в комбинация с езомепразол (вж. точка 4.4).

#### *Варфарин*

В клинично изпитване при пациенти приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варфарин времето на съсирване е било в рамките на допустимите стойности. Въпреки това, при посмаркетинговия опит, са наблюдавани няколко изолирани, клинично значими случаи на повишени стойности на INR при едновременно приложение. Препоръчва се наблюдение при пациентите, които започват или прекратяват едновременен прием на езомепразол с варфарин или други кумаринови производни.

#### *Клопидогрел*

Резултатите от проучвания при здрави доброволци са показали фармакокинетично (ФК)/фармакодинамично (ФД) взаимодействие между клопидогрел (насищаща доза от 300 mg, последвана от 75 mg дневна поддържаща доза) и езомепразол (40 mg перорално дневно) изразяващо се в понижаване на стойностите на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% и намаляване на максималното инхибиране на (АДП индуцирана) тромбоцитната агрегация със средно 14%.

В проучване при здрави доброволци, когато клопидогрел е даван заедно в комбинация с фиксирана доза на езомепразол 20 mg + Ацетилсалицилова киселина (АСК) 81 mg, сравнен с клопидогрел самостоятелно, е имало намаляване на експозицията с почти 40% на активния метаболит на клопидогрел. Въпреки това, максималните стойности на инхибиране на (АДП-индуцирана) тромбоцитната агрегация при тези пациенти са били еднакви в групата на клопидогрел и групата на клопидогрел + комбинацията (езомепразол + АСК).

Както от обсервационните, така и от клиничните проучвания са съобщавани противоречиви данни за клиничното значение на ФК/ФД взаимодействие на езомепразол по отношение на големите сърдечно-съдови събития. Като предпазна мярка едновременната употреба на клопидогрел трябва да се избягва.

#### *Лекарствени продукти без клинично значимо взаимодействие*

##### *Амоксицилин и хинидин*

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

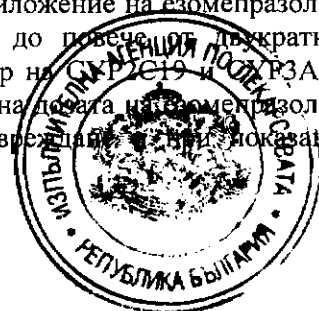
##### *Напроксен или рофекоксиб*

Проучвания, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и напроксен или рофекоксиб не са установили никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия при 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 инхибитора на CYP3A4 кларитромицин (500 mg два 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 до повече от двукратно увеличаване на експозицията на езомепразол. Вориконазол, инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4, увеличава AUC<sub>t</sub> на езомепразол с 280%. Не се налага често коригиране на дозата на езомепразол в тези случаи. Въпреки това, при пациенти с тежко чернодробно увреждане, при продължително лечение, трябва да се обмисли коригиране на дозата.



*Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и/или CYP3A4*

Приемът на лекарства, за които е известно, че са индуктори на CYP2C19 или CYP3A4 или и на двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион) може да причини понижаване на концентрациите на езомепразол в серума чрез повишаване на метаболизма на езомепразол.

#### **Педиатрична популация**

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни пациенти.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Клиничните данни за експозицията на езомепразол по време на бременност са ограничени. Епидемиологични изследвания с рацемична смес омепразол при голяма експозиция по време на бременност не показват малформации или фетотоксични ефекти. Проучванията при животни с езомепразол не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие. Проучвания при животни с рацемична смес не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Необходимо е внимание при предписването на езомепразол при бременни жени.

Ограничено количество данни при бременни жени (изход от бременност: между 300-1 000) не показват малформации 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. Не е налична достатъчно информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета. Поради това, Езопраджан не трябва да се прилага по време на кърмене.

#### **Фертилитет**

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

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

Езомепразол повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Съобщени са нежелани лекарствени реакции като замаяност (нечести) и замъглено зрение (рядко) (вж. точка 4.8). В тези случаи, 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 нежеланите реакции, които са докладвани най-често при клинични изпитвания (а така също и от постмаркетинговата употреба). В допълнение, профилът на безопасност е подобен за различните формулировки, терапевтични показания, възрастови групи и популации пациенти. Не са идентифицирани дозозависими нежелани реакции.

#### **Таблично списък с нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на изпитванията с клинични изпитвания с езомепразол и от постмаркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата.

Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на:  
Много чести ( $\geq 1/10$ );



Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );

Нечести ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ );

Редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ );

Много редки ( $< 1/10\,000$ ),

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

|                                                | 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                                                                         |                             | Хипомагниемия (вж. точка 4.4), тежка хипомагниемия може да корелира с хипокалциемия. Хипомагниемия може също да бъде свързана с хипокалиемия |
| Психични нарушения                             |            | Инсомния                             | Възбуденост, обърканост, депресия                                                     | Агресия, халюцинации        |                                                                                                                                              |
| Нарушения на нервната система                  | Главоболие | Замаяност, парестезия, сомнолентност | Нарушение на вкуса                                                                    |                             |                                                                                                                                              |
| Нарушения на очите                             |            |                                      | Замъглено зрение                                                                      |                             |                                                                                                                                              |
| Нарушения на ухото и лабиринта                 |            | Вертиго                              |                                                                                       |                             |                                                                                                                                              |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |            |                                      | Бронхоспазъм                                                                          |                             |                                                                                                                                              |



|                                                                 |                                                                                                                  |                                                          |                                     |                                                                                              |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Стомашно-чревни нарушения                                       | Абдоминална болка, запек, диария, флатуленция, гадене/ повръщане, полипоза на фундусните жлези (доброкачествена) | Сухота в устата                                          | Стоматит, стомашно-чревна кандидоза |                                                                                              | Микроскопичен колит                               |
| Хепато-билиарни нарушения                                       |                                                                                                                  | Повишени чернодробни ензими                              | Хепатит с или без жълтеница         | Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване  |                                                   |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          |                                                                                                                  | Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария                       | Алоpecia, фоточувствителност        | Еритема мултиформе, синдром на <i>Stevens-Johnson</i> , токсична епидермална некролиза (ТЕН) | Подостър кожен лупус еритематозус (вж. точка 4.4) |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |                                                                                                                  | Фрактура на бедрото, китката или гръбнак (вж. точка 4.4) | Артралгия, миалгия                  | Мускулна слабост                                                                             |                                                   |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища                       |                                                                                                                  |                                                          |                                     | Интерстициален нефрит, при някои пациенти се съобщава едновременно с бъбречна недостатъчност |                                                   |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата              |                                                                                                                  |                                                          |                                     | Гинекомастия                                                                                 |                                                   |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                |                                                                                                                  |                                                          | Отпадналост, повишено потоотделяне  |                                                                                              |                                                   |

#### 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 между лекарствения продукт и нежеланата реакция. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417



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

#### 4.9 Предозиране

Има много ограничен опит при преднамерено предозиране. Съобщени са стомашно-чревни симптоми и симптоми на слабост при прием на 280 mg. Единични дози до 80 mg не са довели до някакво събитие. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва в много висока степен с протеините в плазмата и поради това не се отстранява лесно чрез диализа. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и да се прилагат общи поддържащи мерки.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на нарушения, свързани с киселинността, Инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02B C05.

Езомепразол е S-изомер на омепразол и намалява киселинната секреция в стомаха чрез високо прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталните клетки в стомаха. И R- и S-изомерите на омепразол имат сходна фармакодинамична активност.

##### Механизъм на действие

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

##### Фармакодинамични ефекти

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

След перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол при симптоматични пациенти с ГЕРБ в продължение на 5 дни, рН-стойност над 4 в стомаха е поддържана за средно време от 13 и 17 часа, съответно, за 24-часовия период. Процентът от пациенти приемали 20 mg езомепразол, при които рН-стойността над 4 е била поддържана в продължение най-малко на 8, 12 и 16 часа е бил 76%, 54% и 24%, съответно. Тези стойности, при пациенти приемали 40 mg езомепразол са били 97%, 92% и 56%, съответно.

Доказана е връзка между инхибиране на стомашната секреция и експозицията при използване на AUC, като референтен показател за концентрация в плазмата.

Излекуване на рефлуксен езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след 4 седмици и при 93 % след 8 седмици.

Едноседмично лечение с езомепразол 20 mg два пъти дневно и подходящи антибиотични води до успешна ерадикация на *H. pylori* при приблизително 90% от пациентите.

След лечение за ерадикация в продължение на една седмица се счита, че няма нужда от последваща монотерапия с антисекреторни лекарства за ефективно излекуване на язва и отстраняване на симптомите при неусложнени дуоденални язви.



В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва, класифицирани като Forrest 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 са получавали или 80 mg езомепразол интравенозна инфузия за 30 мин. с последваща непрекъсната инфузия от 8 mg/h, или плацебо. След началния период от 72 часа, всички пациенти в отвореното рамо са получавали в продължение на 27 дни 40 mg перорален езомепразол за киселинна супресия. Процентът на поява на повторно кървене в рамките на 3 дни е бил 5,9% за групата с езомепразол в сравнение с 10,3% в плацебо-групата. На 30-я ден след приключване на лечението, процентът на поява на повторно кървене в групата на езомепразол спрямо групата на плацебо е бил 7,7% спрямо 13,6%.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, в отговор на намалената киселинна секреция се наблюдава повишаване нивото на гастрин в серума. 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 фалшиво повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Както при възрастни, така и при деца при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL, вероятно свързано с повишените серумни нива на гастрин. Счита се, че тези находки нямат клинично значение.

По време на продължително лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на кисти на стомашните жлези. Тези промени са физиологично следствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, доброкачествени са и се приема, че са обратими.

Понижената стомашна киселинност в резултат от различни въздействия, включително на инхибитори на протонната помпа, води до нарастване в стомаха на броя на бактериите, нормални обитатели на стомашно-чревния тракт. Терапията 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 и такива причинени от *Clostridium difficile*.

#### Клинична ефикасност

В две проучвания при сравнение с ранитидин, езомепразол е показал по-добър ефект при лечение на стомашна язва при пациенти приемащи НСПВЛП, включително COX-2 селективни НСПВС.

В две проучвания в сравнение с плацебо, езомепразол е показал по-добър ефект при профилактика на стомашна и дуоденална язва при пациенти на НСПВЛП (на възраст > 60 години и/или с предишна язва), включително COX-2 селективни НСПВЛП.

#### Педиатрична популация

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция



Езомепразол не е устойчив на действието на киселина и се прилага перорално като стомашно-устойчиви гранули. Превръщането в R-изомер *in vivo* е незначително. Абсорбцията на езомепразол е бърза, като максималните концентрации на езомепразол в плазмата се достигат за приблизително 1-2 часа след прилагането му. Абсолютната бионаличност е 64% след прием на единична доза от 40 mg и се повишава до 89% след многократно приложение веднъж дневно. При 20 mg езомепразол съответните стойности са 50% и 68%. Едновременният прием с храна може да забави и намали абсорбцията на езомепразол, въпреки че това не повлиява значимо ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

Данните по-долу отразяват предимно фармакокинетиката при лица с функциониращ CYP2C19 ензим, екстензивни метаболитатори.

Общият плазмен клирънс е около 17 l/h след еднократен прием и около 9 l/h след многократно приложение. Плазменният елиминационен полуживот е около 1,3 часа след многократно приложение веднъж дневно. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между отделните приеми, като няма тенденция за натрупване при приемане веднъж дневно.

Главните метаболити на езомепразол нямат ефект върху киселинната секреция на стомаха. Почти 80% от перорално приетата доза на езомепразол се екскретират под форма на метаболити в урината, а остатък - с фекалиите. Под 1% от изходното лекарство се открива в урината.

#### Линейност/нелинейност

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

#### Специални популации пациенти

##### Слаби метаболитатори

При приблизително 2,9±1,5% от населението липсва функциониращ ензим CYP2C19 и те са наречени слаби метаболитатори. При тези лица метаболизмът на езомепразол вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно приложение на 40 mg езомепразол веднъж дневно, средната площ под плазмената крива концентрация-време е била приблизително 100% по-голяма при слабите метаболитатори, отколкото при лицата с функциониращ ензим CYP2C19 (екстензивни метаболитатори). Средните максимални концентрации в плазмата са били повишени с около 60%. Тези данни нямат отношение към дозировката на езомепразол.

##### Пол

След еднократно приложение на 40 mg езомепразол средната площ под плазмената крива концентрация-време е била приблизително 30% по-голяма при жени, отколкото при мъже. Не е установена полова разлика след многократно приложение веднъж дневно. Тези данни нямат отношение към дозировката на езомепразол.



#### *Чернодробно увреждане*

Метаболизмът на езомепразол при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция може да бъде влошен. Степента на метаболизиране е намалена при пациенти с тежка чернодробна дисфункция, което води до удвояване на площта под плазмената крива концентрация-време на езомепразол. Поради това, при пациенти с тежка дисфункция максималната доза от 20 mg езомепразол не трябва да се превишава. При приемане веднъж дневно езомепразол или главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране.

#### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани проучвания при пациенти с намалена функция на бъбреците. Тъй като бъбрекът е отговорен за екскрецията на метаболитите на езомепразол, но не и за елиминирането на изходното съединение, не се очакват промени в метаболизма на езомепразол при пациенти с увредена функция на бъбреците.

#### *Старческа възраст*

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

#### *Педиатрична популация*

##### *Юноши на възраст 12-18 години:*

След многократно приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол, общата експозиция (AUC) и времето за достигане на максималната лекарствена концентрация в плазмата ( $t_{max}$ ) при юноши на възраст 12-18 години са подобни на стойностите наблюдавани при възрастни пациенти и при двете дозировки на езомепразол.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и развитието. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но се наблюдават при животни при стойности на експозиция, подобни на стойностите на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната практика са били, както следва:

Проучвания за канцерогенност при плъхове с рацемична смес, са показали хиперплазия на ECL-клетките в стомаха и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъхове са в резултат от продължителната изявена вторичната хипергастринемия, следствие на потискане на секрецията на киселина в стомаха и са наблюдавани след продължително третиране на плъховете с инхибитори на секрецията на киселина в стомаха.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества.**

#### Сърцевина

Захарни пелети (съдържащи захароза и царевично нишесте)

Кросповидон

Хидроксипропил целулоза

Натриев хидроксид

#### Подпокрытие

Манитол

Захароза

#### Стомашно-устойчиво покритие



Полимер на метилакрилова киселина-етил акрилат (1:1) 30% дисперсия  
Триетил цитрат  
Глицерол моностеарат  
Полисорбат 80

Смазващо вещество

Талк

Капсула тяло и капачка

Червен железен оксид E172  
Жълт железен оксид E172 (само за 40 mg )  
Титанов диоксид E171  
Желатин  
Натриев лаурил сулфат  
Пречистена вода

Печатарско мастило

Шеллак  
Пропилен гликол  
Концентриран амониев разтвор  
Черен железен оксид E172  
Калиев хидроксид

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

Блистери: 18 месеца

Бутилки: 18 месеца. Да се употреби до 3 месеци след първото отваряне на бутилката.

## 6.4 Специални условия за съхранение

Блистер: Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка: Да се съхранява при температура под 25°C. Бутилката да се съхранява добре затворена, за да се предпази от влага.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от OPA-Al-PVC/Al в картонена опаковка, съдържаща 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 или 100 стомашно-устойчиви твърди капсули.

Бутилка от HDPE с капачка от бял непрозрачен полипропилен, съдържаща 7, 14, 28, 30, 56, 98 или 100 стомашно устойчиви твърди капсули.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Приложение чрез стомашна сонда:



- Отворете капсулата и прехвърлете пелетите в подходяща спринцовка. Напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и приблизително 5 ml въздух. За някои видове сонди са необходими 50 ml вода, за да се избегне запушване на сондата от пелетите.
- Разклатете веднага спринцовката, за да се разпределят равномерно пелетите в суспензията.
- Дръжте спринцовката изправена с върха нагоре и проверете дали не е запушен върхът.
- Без да променяте по-горното положение на спринцовката прикрепете я към сондата.
- Разклатете спринцовката и я насочете с върха надолу. Веднага инжектирайте 5-10 ml в сондата. Обърнете спринцовката след инжектирането и разклатете (спринцовката трябва да се държи изправена с върха нагоре, за да се избегне запушване на върха).
- Обърнете спринцовката с върха надолу и веднага инжектирайте още 5-10 ml веднага в сондата. Повторете тази процедура докато цялото съдържание в спринцовката се изпразни.
- Напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете описаното в точка 5, за да отмиете останалия остатък от лекарството в спринцовката. За някои сонди са необходими 50 ml вода

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

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN, Ирландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Езопруджен 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули: 20100702  
Езопруджен 40 mg стомашно-устойчиви твърди капсули: 20100703

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

Дата на първо разрешаване: 05 ноември 2010 г.  
Дата на последно подновяване: 28 март 2018 г.

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

10/2022

