

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мепрезор 20 mg стомашно-устойчиви таблетки
Мепрезор 40 mg стомашно-устойчиви таблетки

Meprezor 20 mg gastro-resistant tablets
Meprezor 40 mg gastro-resistant tablets

ОБЯЗАТЕЛНА ЕВРОПЕЙСКА ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА - Приложение 1
Идентификационен номер: 20090152/53
Датум на издана: 23-10-2017
Версия: 35481-2

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Мепрезор 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

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

Мепрезор 40 mg стомашно-устойчиви таблетки

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 40 mg езомепразол (като магнезиев дихидрат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка стомашно-устойчива таблетка от 20 mg съдържа 12,90 mg – 14,76 mg захароза и 0,81 mg глюкоза.

Всяка стомашно-устойчива таблетка от 40 mg съдържа 25,81 mg – 29,52 mg захароза и 1,61 mg глюкоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви таблетки

Мепрезор 20 mg:

Бледо-розови, овални, филмирани таблетки

Мепрезор 40 mg:

Розови, овални, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни. Таблетката може да бъде разделена на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мепрезор 20 mg/40 mg стомашно-устойчиви таблетки са показани при:

Възрастни

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс езофагит
- дългосрочно лечение на пациенти с излекуван езофагит за предотвратяване на рецидив
- симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)



В комбинация с подходящи антибактериални терапевтични режими за ерадикация на *Helicobacter pylori* и

- лечение на свързана с *Helicobacter pylori* дуоденална язва и
- превенция на рецидиви на пептични язви при пациенти със свързани с *Helicobacter pylori* язви.

Пациенти нуждаещи се от продължително лечение с НСПВС

- лечение на стомашни язви, свързани с лечение с НСПВС
- превенция на стомашни и дуоденални язви, свързани с лечение с НСПВС при изложени на риск пациенти.

Удължено лечение след интравенозно-индуцирана профилактика срещу повторно кървене на пептична язва.

Лечение на синдрома на Zollinger Ellison

Юноши на възраст над 12 години

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит;
- дългосрочно лечение на пациенти с излекуван езофагит за предотвратяване 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 рефлукс-езофагит
40 mg еднократно дневно за 4 седмици.
Допълнително 4-седмично лечение се препоръчва при пациентите, при които езофагитът не е излекуван или които имат персистиращи симптоми.
- дългосрочно лечение на пациенти с излекуван езофагит за превенция на рецидив
20 mg еднократно дневно.
- симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
20 mg еднократно дневно при пациенти без езофагит. Ако след 4-седмично лечение не се постигне контрол върху симптомите, пациентът трябва да бъде допълнително изследван. След отшумяване на симптомите, последващ контрол върху тях може да се постигне с 20 mg еднократно дневно. При възрастни, когато е необходимо, може се прилага режим на поискване с прием на 20 mg еднократно дневно. При пациенти провеждащи лечение с НСПВС, изложени на риск от развитие на стомашни или дуоденална язва, не се препоръчва последващ контрол върху симптомите посредством режим «на поискване».

В комбинация с подходящи антибактериални терапевтични режими за ерадикация на *Helicobacter pylori* и

- оздравяване на свързана с *Helicobacter pylori* дуоденална язва и
- превенция на рецидив на пептична язва при пациенти със свързани с *Helicobacter pylori* язви 20 mg Мепрезор с 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин, и трите двукратно дневно за 7 дни.



Пациенти нуждаещи се от продължително лечение с НСПВС

- Оздравяване на стомашни язви свързани с лечение с НСПВС: Обичайната доза е 20 mg еднократно дневно. Продължителността на лечението е 4-8 седмици.
- Превенция на стомашна и дуоденална язва свързани с лечение с НСПВС при пациенти изложени на риск: 20 mg еднократно дневно.

Удължено лечение след интравенозно-индуцирана профилактика срещу повторно кървене на пептична язва.

40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици след интравенозно-индуцирана профилактика срещу повторно кървене на пептична язва.

Лечение на синдрома на Zollinger Ellison

Препоръчаната начална доза е 40 mg езомепразол двукратно дневно. След това дозата трябва да се приспособи за всеки отделен пациент и лечението да бъде продължено колкото е необходимо от клинична гледна точка. Въз основа на наличните клинични данни при по-голямата част от пациентите контрол може да се постигне при дози между 80 mg и 160 mg езомепразол дневно. При дози над 80 mg дневно, дозата трябва да бъде разделена и да се приложи двукратно дневно.

Специални популации

Пациенти с увредена бъбречна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (виж точки 5.2).

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надвишава максимална доза от 20 mg езомепразол (виж точка 5.2).

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Юноши над 12-годишна възраст

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- Лечение на ерозивен рефлукс езофагит

40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици

Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които езофагитът не е заздравял или симптомите персистират.

- Продължително лечение на пациенти със заздравял езофагит за предотвратяване 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 отшумят, последващ контрол на симптоматиката може да се постигне като се използват 20 mg веднъж дневно

Лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori*



При избор на подходящо комбинирано лечение следва да се имат предвид официалните национални, регионални и местни насоки относно бактериалната резистентност, продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога 14 дни) и съответната употреба на антибактериални лекарства. Лечението трябва да се провежда под наблюдението на специалист.

Препоръки относно дозирането:

Тегло	Дозировка
30-40 kg	Комбиниране с два антибиотика: Мепрезор 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесно тегло се прилагат заедно два пъти дневно в продължение на една седмица
>40 kg	Комбиниране с два антибиотика: Мепрезор 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се прилагат заедно два пъти дневно в продължение на една седмица

Деца под 12-годишна възраст

Мепрезор не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години, тъй като не са налични данни.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност. Таблетките не трябва да се чупят и натрошават. Пациентите, които се затрудняват да поглъщат таблетките, могат да ги приемат разтворени в половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като може да се разтвори ентéralното покритие. Разбърква се докато таблетките се разтворят напълно и течността с пелетите се изпива веднага или в рамките на 15 минути. Чашата се изплаква, като се напълва до половината с вода и се изпива. Пелетите не трябва да се дъвчат или натрошават.

При пациенти, които не могат да поглъщат таблетките, те могат да бъдат разтворени в негазирана вода и въведени чрез стомашна тръба. Важно е да се изпробва дали избраните спринцовка и тръба са подходящи. Вижте точка 6.6 за указания относно приготвянето и приложението.

4.3 Противопоказания

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При наличие на каквито и да било обезпокоителни симптоми (напр. значимо неумишлено отслабване на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и при съмнение или наличие на стомашна язва, трябва да се изключи злокачествено заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да облекчи симптомите и да забави диагнозата.

Продължително лечение

Пациентите, които получават дългосрочно лечение (особено тези, които са лекувани за срок над една година) трябва да бъдат редовно наблюдавани.

Лечение при нужда

Пациентите, които провеждат терапия „на поискване“ трябва да бъдат инструктирани да се свържат с лекаря си, ако техните симптоми се променят по естество.



Ерадикация на *Helicobacter pylori*

Когато езомепразол се предписва за ерадикация на *Helicobacter pylori* трябва да се вземат предвид възможните взаимодействия между активните вещества на всички компоненти в тройната терапия. Кларитромицин е мощен инхибитор на CYP 3A4 и следователно противопоказанията и взаимодействията на кларитромицин трябва да се вземат предвид, когато тройната терапия се прилага при пациенти, които едновременно приемат други лекарствени продукти метаболизирани от CYP 3A4, като цизаприд.

Гастро-интестинални инфекции

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко увеличение на риска от гастро-интестинални инфекции като такива причинени от *Salmonella* and *Campylobacter* (виж точка 5.1).

Абсорбция на витамин B₁₂

Езомепразол, както всички лекарствени продукти, неутрализираци киселините, може да понижи усвояването на витамин B₁₂ (цианокобаламин) поради хипохлоридия или ахлоридия. В случай на продължителна терапия това следва да се има предвид при пациенти с намалени запаси в организма или с наличие на рискови фактори за понижено усвояване на витамин B₁₂.

Хипомагнезиемия

Тежка хипомагнезиемия е била съобщавана при пациенти, лекувани с ИПП, като езомепразол, в продължение на поне три месеца, или в повечето случаи една година. Могат да се появят сериозни прояви на хипомагнезиемията, като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност, камерна аритмия, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и прекъсване на ИПП.

При пациенти, за които се очаква да са на продължително лечение, или които приемат ИПП с дигоксин или други лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (т.е. диуретици), медицинските специалисти трябва да обмислят измерване на магнезиевите нива преди приложение на ИПП и периодично по време на лечението.

Риска от фрактура

Инхибиторите на протонната помпа, особено в големи дози и за продължителен период от време (>1 година), могат леко да повишат риска от фрактура на тазобедрената става, китката или гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други познати рискови фактори. Проучвания сочат, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат общия риск от фрактури с 10-40 %. Част от това повишение може да се дължи и на други рискови фактори. Пациенти, изложени на риск от остеопороза, трябва да бъдат лекувани в съответствие с настоящите клинични насоки и да приемат адекватно количество 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 Мепрезор. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от повторна проява при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Комбинация с други лекарствени продукти

Едновременното прилагане на езомепразол с атазанабир не се препоръчва (виж точка 4.5). Ако се прецени, че не е възможно да се избегне комбинацията атазанабир и инхибитор на протонната помпа, се препоръчва стриктно клинично наблюдение, както и увеличаване на дозата на атазанабир до 400 mg и 100 mg ритонабир; дозата на езомепразол не трябва да превишава 20 mg.



Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. Когато започвате или спирате лечението с езомепразол, трябва да имате предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, които се метаболизират от CYP2C19. Установено е взаимодействие между клопидогрел и езомепразол (виж точка 4.5). Клиничната изява на това взаимодействие е неизвестна. Като предпазна мярка, не се препоръчва едновременното лечение с езомепразол и клопидогрел.

Когато се предписва езомепразол за лечение при нужда, трябва да се има предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, дължащи се на флукуирането на плазмените концентрации на езомепразол. Виж т.4.5.

Взаимодействие с лабораторни изследвания

Повишените нива на Хромогранин А (CgA) могат да окажат влияние върху изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това влияние лечението с Мепрезор, трябва да бъде прекъснато поне 5 дни преди измерването на CgA (виж т.5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не се нормализират до референтните граници след първоначалното измерване, изследванията трябва да се повторят 14 дни след прекратяване на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа глюкоза и захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Лекарствени продукти с рН-зависима абсорбция

Потискането на стомашните киселини в хода на лечение с езомепразол и други ИПП би могло да понижи или повиши абсорбцията на лекарствените продукти, чиято абсорбция зависи от нивото на рН в стомаха. Както при приложението на други лекарствени продукти, понижаващи стомашната киселинност, абсорбцията на лекарствените продукти, като кетоназол, интраконазол и ерлотиниб може да се понижи в хода на лечението с езомепразол. Едновременна терапия с омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави пациенти повишава бионаличността на дигоксин с 10 % (с до 30 % при двама на десет пациенти). Има редки съобщения за токсичност на дигоксин. Все пак, необходимо е повишено внимание при приложение на високи дози езомепразол при пациенти в старческа възраст. В такъв случай е необходим засилен терапевтичен мониторинг на дигоксин.

Протеазни инхибитори

Съобщено е за взаимодействие между омепразол и някои протеазни инхибитори. Клиничното значение и механизмите, по които се извършват тези взаимодействия, не винаги са добре установени. Повишеното рН в стомаха по време на лечение с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез инхибиране на CYP2C19. За атазнавир и нелфинавир са установени понижени серумни нива при едновременно приложение с омепразол и съвместното им използване не се препоръчва. Едновременно приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) и атазнавир 300 mg/ ритонавир 100 mg на здрави доброволци, води до значително намаление в експозицията на атазнавир (приблизително 75% понижение на AUC, C_{max} и C_{min}). Увеличението на дозата на атазнавир до 400 mg не е компенсирала въздействието на омепразол върху експозицията на атазнавир. Едновременно приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) и атазнавир 400 mg/ ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до намаление от приблизително 30% в експозицията на атазнавир в сравнение с експозицията наблюдавана при атазнавир 300 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно без омепразол 20 mg веднъж дневно. Едновременно приложение на омепразол



(40 mg веднъж дневно) намалява средната AUC на нелфинавир, както и C_{max} и C_{min} с 36–39 %, а средните AUC, C_{max} и C_{min} на фармакологично активния метаболит M8 се редуцират до 75-92%.

Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични характеристики на омепразол и езомепразол, едновременното приложение на езомепразол и атазнавир не се препоръчва (виж т.4.4) а едновременното прилагане на езомепразол с нелфинавир е противопоказано (виж т.4.3).

При секвинавир (прилаган едновременно с ритонавир) са наблюдавани повишени серумни нива (80-100%) при едновременно лечение с омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg веднъж дневно не е оказало ефект върху експозицията на дарунавир (и едновременно ритонавир) и ампренавир (и едновременно ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg веднъж дневно не е оказало никакъв ефект върху експозицията на лопинавир (и едновременно ритонавир).

Лекарствени продукти метаболизирани от CYP2C19

Езомепразол инхибира CYP2C19, основен ензим метаболизиращ езомепразол. Така, когато езомепразол се комбинира с лекарствени продукти метаболизирани от CYP2C19, като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин, и т.н., плазмените концентрации на тези лекарствени продукти могат да се повишат и може да е необходимо понижаване на дозата. Това трябва да се има предвид, особено, когато езомепразол се предписва за терапия «на поискване».

Диазепам

Едновременното приложение на 30 mg езомепразол води до 45% понижаване на клирънса на субстрата на CYP2C19 диазепам.

Фенитоин

Едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 13% повишаване на най-ниските плазмени нива на фенитоин при пациенти с епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин, когато се започва или преустановява лечение с езомепразол.

Вориконазол

Омепразол (40 mg еднократно дневно) повишава C_{max} и AUC_t на вориконазол (субстрат на CYP2C19) с 15% и 41%, съответно.

Варфарин

Едновременното приложение на 40 mg езомепразол на пациенти провеждащи лечение с варфарин в клинично проучване показва, че времето за коагулация е в приемливи рамки. След пускането на пазара, обаче, са съобщени няколко изолирани случая на клинично значимо повишаване на INR. Препоръчва се мониториране, когато се започва или преустановява съпътстващо лечение с езомепразол в хода на лечение с варфарин или други кумаринови производни.

Цилостазол

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

Цизаприд

При здрави доброволци, едновременното приложение на 40 mg езомепразол води до 22% нарастване на площта под кривата плазмена концентрация - време (AUC) и 31% удължаване на полуживота на елиминиране ($t_{1/2}$), но без значимо повишаване на пиковите плазмени нива на цизаприд. Леко удължения QTc-интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на



цизаприд, не се удължава допълнително, когато цизаприд се прилага в комбинация с езомепразол (виж точка 4.4).

Клопидогрел

Резултатите от проучвания при здрави доброволци показват, че фармакокинетичните (ФК)/фармакодинамичните (ФД) взаимодействия между клопидогрел (натоварваща доза от 300 mg/ mg дневно поддържаща доза) и езомепразол (40 mg перорално на ден) водят до понижена експозиция на активния метаболит на клопидогрел с около 40% и до понижено максимално инхибиране (индуцирано от ADP) на тромбоцитната агрегация с около 14 %.

При едновременно приложение на клопидогрел и фиксирана дозова комбинация на езомепразол 20 mg + АСК 81 mg, в сравнение с монотерапия с клопидогрел в едно изпитване при здрави индивиди е наблюдавана понижена експозиция с почти 40% на активния метаболит на клопидогрел. Максималните нива на инхибиране (индуцирано от ADP) на тромбоцитната агрегация при тези индивиди обаче е била идентична в групите с клопидогрел и клопидогрел+комбинирания продукт (езомепразол+АСК).

Нееднозначни данни относно клиничното значение на ФК/ФД взаимодействие на езомепразол по отношение на големите сърдечно-съдови инциденти са съобщавани от наблюдателни и клинични проучвания. Като предпазна мярка, не се препоръчва едновременната употреба на клопидогрел.

Такролимус

Има съобщения, че при едновременно приложение с езомепразол се повишават серумните нива на такролимус. Необходимо е да се провежда засилено проследяване на концентрациите на такролимус както и на бъбречната функция (креатининов клирънс) и да се коригира дозата на такролимус ако е необходимо.

Метрорексат

Докладвано е, че когато се прилага с ИПП, нивата на метотрексат се повишават при някои пациенти. При високодозов прием на метрорексат, може да е необходимо временно спиране на приема на езомепразол.

Изследвани лекарствени продукти без клинично значимо взаимодействие

Амоксицилин и хинидин

Езомепразол няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин и хинидин.

Напроксен или рофекоксиб

В проучвания, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и напроксен или рофекоксиб, не е установено клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при проучвания с кратка продължителност.

Ефекти на други лекарства 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), води до удвояване на експозицията (AUC) спрямо езомепразол. Едновременното приложение на езомепразол и инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да доведе до повече от удвояване на експозицията към езомепразол. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP 3A4 вориконазол повишава AUC_τ на омепразол с 280%. При нито една от тези ситуации не е необходимо коригиране на дозата. Коригиране на дозата, обаче, трябва да се обсъди при пациенти с тежко едновременно увреждане и когато е необходимо дългосрочно лечение.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и/или CYP3A4



Лекарствата, за които е известно, че индуцират CYP2C19 or CYP3A4 или и двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион), могат да доведат до понижение на серумните нива на езомепразол, засилвайки метаболизма му.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Клиничните данни за експозирани бременности за езомепразол са недостатъчни. По отношение на рацемичната смес омепразол, данните от голям брой експозирани бременности от епидемиологичните проучвания не показват малформации или фетотоксични ефекти. Експерименталните проучвания с рацемична смес при животни с езомепразол не показват пряко или непряко вредно въздействие върху ембрионалното/феталното развитие. Експерименталните проучвания при животни с рацемичната смес не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, раждането или постнаталното развитие. Необходимо е повишено внимание когато езомепразол се предписва на бременни жени. Ограничено количество данни при бременни жени (изход от бременности: между 300-1000) 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 хора. Не е налична достатъчно информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета. Мепрезор не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Проучвания 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 има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Докладвани са нежелани лекарствени реакции като замаяност (нечеста) и замъглено зрение (рядка) (виж т.4.8). Ако те се проявят, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Главоболие, абдоминална болка, диария и гадене са сред тези нежелани реакции, които са докладвани най-често при 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 дозозависими нежелани реакции.

Табличен вид на нежеланите реакции

Следващите нежелани лекарствени реакции са установени или предположени в програмата за клинични проучвания с езомепразол и след пускането му на пазара. Нито една от реакциите не е дозозависима. Реакциите се класифицират според категориите за честота по MedDRA: много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$; редки $1/10\,000$ до $< 1/1\,000$; много редки $< 1/10\,000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестн а честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Левкопения, тромбоцитопе ния	Агранулоци тоза, панцитопен ия	
Нарушения на имунната система				Реакции на свръхчувствит елност напр. треска, ангионевротич ен оток и анафилактичн а реакция /шок		
Нарушения на метаболизма и храненето			Периферен оток	Хипонатриемия		Хипомагн езиемия (виж точка 4.4); Тежката хипомагн езиемия може да бъде свързана с хипокалци емия Хипомагн езиемията може да бъде свързана с хипокалие мия
Психични нарушения			Безсъние	Тревожност, обърканост, депресия	Агресивност , халюцинаци и	
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност, парестезии, сомнолентност	Нарушение на вкуса		
Нарушения на очите				Замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго			
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, запек, диария,	Сухота в устата	Стоматит, кандидоза на стомашно- чревния тракт		Макроско пски колит



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестн а честота
		флатуленц ия, гадене/пов ръщане Полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброка- чествени)				
Хепатобилиарни нарушения			Завишени стойности на чернодробн ите ензими	Хепатит с или без жълтеница	Чернодробн а недостатъч ност, енцефалопа тия при пациенти с предшества що лечението чернодробн о заболяване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария	Алоpecia, фоточувствите лност	Еритема мултиформ е, синдром на Stevens- Johnson, токсична епидермалн а некролиза (ТЕН)	Субаку- тен кожен лупус еритема- тодес (вж. точка 4.4).
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан			Фрактура на тазобедрен ата става, китката или гърбначния стълб (вж. точка 4.4)	Артралгия, миалгия	Мускулна слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Интерстици ален нефрит; при някои пациенти е съобщавано за съпътстващи	



	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестн а честота
					а бъбречна недостатъч ност.	
Нарушения на възпроизводителна та система и гърдата					Гинекомаст ия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Отпадналост, засилено изпотяване		

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Понастоящем опитът с преднамерено предозиране е много ограничен. Симптомите описани във връзка с доза от 280 mg са стомашно-чревни симптоми и слабост. Еднократни дози от 80 mg езомепразол не са довели до никакви последствия.

Лечение

Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва в голяма степен с плазмените протеини и поради това не се диализира лесно. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и трябва да се прилагат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на пептична язва и гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), инхибитор на протонната помпа
АТС код: A02B C05

Езомепразол представлява S-изомер на омепразол и понижава стомашната киселинна секреция посредством специфичен прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталните клетки. И R- и S-изомера на омепразол имат сходна фармакодинамична активност.

Механизъм на действие

Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на секреторните каналчета на париеталните клетки, където инхибира ензима H⁺K⁺ АТРаза – протонната помпа и подтиска както базалната така и стимулираната киселинна секреция.



Фармакодинамични ефекти

След перорален прием на езомепразол 20 mg и 40 mg началото на ефекта настъпва в рамките на един час. След многократно приложение на 20 mg езомепразол еднократно дневно за пет дни, средната максимална киселинна продукция след стимулация с пентагастрин се понижава с 90% при измерване направено на петия ден, 6-7 часа след приема.

След пет дни перорален прием на 20 mg и 40 mg езомепразол, стомашното рН се задържа над 4 за среден период от 13 часа и 17 часа, съответно, от 24-часовия период при симптоматични пациенти с ГЕРБ. Процента на пациентите при които стомашното рН се задържа над 4 за поне 8, 12 и 16 часа, съответно, при езомепразол 20 mg са 76%, 54% и 24%. Съответните проценти за езомепразол 40 mg са 97%, 92% и 56%.

Използвайки AUC като заместващ показател за плазмена концентрация се представя взаимовръзка между инхибирането на киселинната секреция и експозицията.

Терапевтични ефекти от инхибирането на киселинността

Оздравяване на рефлукс езофагита при лечение с езомепразол 40 mg настъпва при приблизително 78% от пациентите след четири седмици и при 93% след осем седмици.

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

При неусложнени дуоденални язви за ефективно оздравяване на язвата и премахване на симптомите след едноседмичната ерадикационна терапия не е необходима последваща монотерапия с антисекреторни лекарствени продукти.

По време едно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, пациенти с ендоскопски потвърдена кървяща пептична язва, характеризирана като Forrest Ia, Ib, Па от Pb (съответно 9%, 43%, 38% and 10%) са рандомизирани да им бъде приложен инфузионен разтвор езомепразол (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, пациентите получили или 80 mg езомепразол като интравенозан инфузия в продължение на 30 минути, последвана от продължителна инфузия от 8 mg на час, или плацебо в продължение на 72 часа. След първоначалния период от 72 часа, всички пациенти получили незаслепено 40 mg езомепразол през устата в продължение на 27 дни с цел намаляване на киселините. Повторната поява на кървене в първите 3 дни е била 5.9 % в групата третирана с езомепразол, спрямо 10.3% в групата с плацебо. 30 дни след проведеното лечение честотата на повторно кървене в групата третирана с езомепразол спрямо групата на плацебо е била 7.7% към 13.6%.

В хода на лечение с антисекреторни лекарствени продукти серумните нива на гастрин се повишават в отговор на понижената киселинна секреция. Хромогранин А (CgA) също се повишава вследствие на понижената стомашна киселинност. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на резултатите от изследвания за невроендокринни тумори. Наличните публикувани данни показват, че лечението с инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди изследване на CgA . Това позволява нивата на CgA, които могат да бъдат фалшиво повишени след лечение с инхибитори на протонната помпа, да се върнат в референтни граници.

Завишен брой на ентерохромафинните (ECL) клетки, което вероятно е свързано с повишените серумни нива на гастрин, се наблюдава при деца и възрастни в хода на дългосрочно лечение с езомепразол. Не се счита, че тези данни имат клинично значение.

При дългосрочно лечение с антисекреторни лекарствени продукти се съобщава за завишаване честотата на поява на кисти на стомашните жлези. Тези изменения са физиологично следствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, доброкачествени са и изглеждат обратими.

Намалената стомашна киселинност в резултат на всякакви средства, включително инхибитори на протонната помпа, увеличава микробното число на бактериите, които нормално



се откриват в гастро-интестиналния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко увеличен риск от гастро-интестинални инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter*, а, при хоспитализирани пациенти, евентуално също и *Clostridium difficile*.

Клинична ефективност

В две проучвания с ранитидин, като активен лекарствен продукт за сравнение, езомепразол показва по-добър ефект по отношение оздравяването на стомашни язви при пациенти приемащи НСПВС, включително COX-2 селективни НСПВС.

В две проучвания, в които за сравнение се използва плацебо, езомепразол показва по-добър ефект по отношение превенцията на стомашни и дуоденални язви при пациенти приемащи НСПВС (на възраст > 60 години и/или с предшестваща язва), включително COX-2 селективни НСПВС.

Педиатрична популация

В едно проучване при педиатрични пациенти с ГЕРБ (възраст <1 до 17 години), приемащи дългосрочно лечение с ИПП, 61% от децата са развили ниски степени на хиперплазия на ECL клетките, което не е имало значим клиничен ефект, без да развият атрофичен гастрит или карциноидни тумори.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Езомепразол е лабилен в кисела среда и се прилага перорално под формата на стомашно-устойчиви гранули. In vivo превръщането в R-изомер е незначително. Абсорбцията на езомепразол е бърза, с пикови плазмени нива настъпващи приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след еднократен прием на 40 mg и се повишава до 89% след повтарящ се еднократен дневен прием. За 20 mg езомепразол съответстващите стойности са 50% и 68%, съответно.

Приемът на храна забавя и намалява абсорбцията на езомепразол, макар че това не оказва значимо влияние на ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

Разпределение

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

Биотрансформация

Езомепразол напълно се метаболизира от системата на цитохром P450 (CYP). По-голямата част от метаболизма на езомепразол зависи от полиморфния CYP2C19, който е отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил метаболити на езомепразол. Останалата част зависи от друга специфична изоформа, CYP3A4, която е отговорна за образуване на езомепразол сулфонат, главният метаболит в плазмата.

Елиминиране

Посочените по-долу показатели отразяват основно фармакокинетиката при лица с функциониращ CYP2C19 ензим, бързи метаболизатори.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/h след еднократна доза и около 9 l/h след многократен прием. Плазменният полуживот на елиминиране е около 1,3 часа след повтарящ се еднократен дневен прием. Езомепразол напълно се елиминира от плазмата между отделните приеми без тенденция за кумулиране при еднократно дневно приложение.

Главните метаболити на езомепразол нямат ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от пероралната доза на езомепразол се екскретира с урината под формата на



метаболити, останалото се екскретира с фецеса. Под 1% от изходното лекарство се установява в урината.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на езомепразол е изучена при дози до 40 mg два пъти дневно. Площта под кривата плазмена концентрация-време нараства при многократно приложение на езомепразол. Това нарастване е дозозависимо и води до по-изразено в сравнение с пропорционалното на дозата повишаване на AUC след многократно приложение. Тази зависимост от времето и дозата е в резултат на намаляване на метаболизма на първо преминаване (first pass effect) и системния клирънс, вероятно причинени от инхибиране на CYP2C19 ензима от езомепразол и/или неговия сулфонов метаболит.

Специални групи пациенти

Слаби метаболизатори

При приблизително $2.9 \pm 1.5\%$ от популацията липсва функциониращ ензим CYP2C19 и тези лица са наречени бавни метаболизатори. При тези лица метаболизма на езомепразол вероятно се катализира основно от CYP3A4. След повтарящо се еднократно дневно приложение на 40 mg езомепразол, средната площ под кривата плазмена концентрация-време е приблизително 100% по-голяма при бавните метаболизатори в сравнение с лицата, които имат функциониращ ензим CYP2C19 (бързи метаболизатори). Средните пикови плазмени концентрации са завишени с приблизително 60%. Тези данни нямат отношение към дозирането на езомепразол.

Старческа възраст

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

Пол

След еднократен прием на 40 mg езомепразол средната площ под кривата плазмена концентрация-време е приблизително 30% по-висока при жените отколкото при мъжете. Не се наблюдава разлика при половете след повтарящо се еднократно дневно приложение. Тези данни нямат отношение към дозирането на езомепразол.

Чернодробна недостатъчност

Метаболизмът на езомепразол при пациенти с леко до умерено изразена чернодробна дисфункция може да бъде нарушен. Скоростта на метаболизма се понижава при пациенти с тежка чернодробна дисфункция, което води до удвояване на площта под кривата плазмена концентрация-време на езомепразол. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се надвишава максимална доза от 20 mg. Езомепразол или неговите основни метаболити не показват тенденция към кумулиране при еднократно дневно дозиране.

Бъбречна недостатъчност

Не са провеждани проучвания при пациенти с намалена бъбречна функция. Тъй като бъбрекът е отговорен за екскрецията на метаболитите на езомепразол, но не и за елиминиране на изходното вещество, не се очаква метаболизма на езомепразол да се промени при пациенти с увредена бъбречна функция.

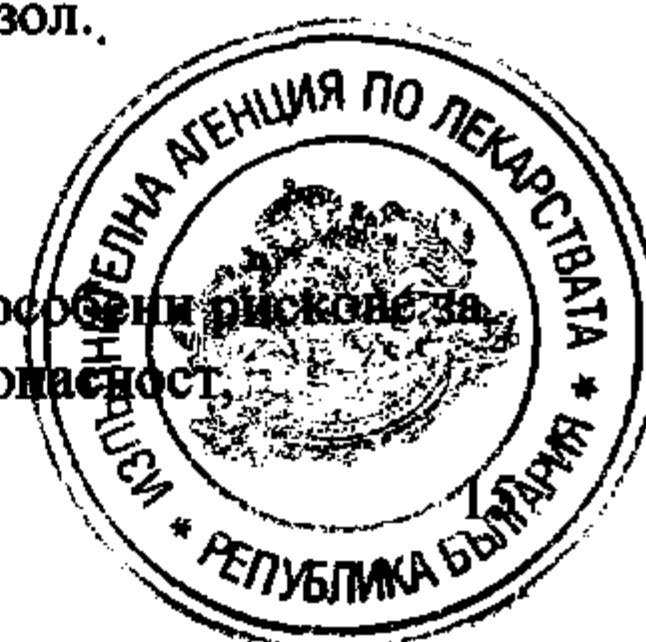
Педиатрична популация

Юноши 12-18 години:

След многократно приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол, общата експозиция (AUC) и времето за достигане на максимална плазмена лекарствена концентрация (t_{max}) при 12 до 18-годишни юноши са сходни с тези при възрастни и за двете дози на езомепразол.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни от конвенционални проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на конвенционални проучвания на фармакологичната безопасност.



токсичност след повтарящи се дози, 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 както следва:

Изпитванията за канцерогенност при плъхове с рацемичната смес показват хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди. Тези ефекти върху стомаха при плъхове са резултат от продължителна, изразена хипергастринемия, която е вторична на намалената киселинна продукция в стомаха и се наблюдават след дългосрочно лечение при плъхове с инхибитори на стомашната киселинна секреция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Захароза

Царевично нишесте

Глюкоза, течна

Хидроксипропилцелулоза

Повидон

Талк

Титанов диоксид (E171)

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1)

Глицерол моностеарат

Пропиленгликол

Стеаринова киселина

Полисорбат 80

Симетикон

Микрокристална целулоза

Макрогол 6000

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

Талк

Железен оксид, червен (E172)

Само за 20 mg: Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Aclar/Alu блистери

18 месеца

Alu/Alu блистери

24 месеца

HDPE бутилки:



24 месеца

Срок на годност след първоначалното отваряне: 6 месеца

Да се съхранява под 30 °C . Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.4 Специални условия на съхранение

Alu / Alu блистери и aclar/Alu блистери

Да се съхранява под 25 °C.

HDPE бутилки

Условия на съхранение преди първоначалното отваряне на HDPE бутилката:

Да се съхранява под 30 °C.

За условията на съхранение след първоначалното отваряне на HDPE бутилката, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Alu/Alu блистери и aclar/alu блистери със 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 и 100 x1 стомашно-устойчиви таблетки.

HDPE бутилки с PP капачка и десикант със 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 и 250 стомашно-устойчиви таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приложение през стомашна сонда

1. Поставете таблетката в подходяща спринцовка и напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и приблизително 5 ml въздух.
За някои таблетки е необходимо разтваряне в 50 ml вода, за да се предотврати запушването на сондата от пелетите.
2. Веднага разклатете спринцовката за приблизително 2 минути, за да се разтвори таблетката.
3. Задръжте спринцовката с върха нагоре и проверете дали не е запушен.
4. Прикрепете спринцовката към сондата като междуременно задържате посочената по-горе позиция на спринцовката.
5. Разклатете спринцовката и я поставете с връх насочен надолу. Веднага инжектирайте 5-10 ml в сондата. Обърнете спринцовката след инжектирането и я разклатете. Задръжте върха на спринцовката насочен нагоре, тъй като това ще предотврати запушването.
6. Обърнете спринцовката с върха надолу и незабавно инжектирайте още 5-10 ml в тръбата. Повторете тази процедура докато спринцовката се изпразни.
7. Напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и при необходимост повторете стъпка 5, за да отмиете утайката, която е останала в спринцовката. При някои сонди е необходимо да се приложи 50 ml вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения



8. НОМЕРА(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мепрезор 20 mg - 20090152

Мепрезор 40 mg - 20090153

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

Първо РУ: 10/04/2009

Подновяване на РУ: 10/04/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2017

