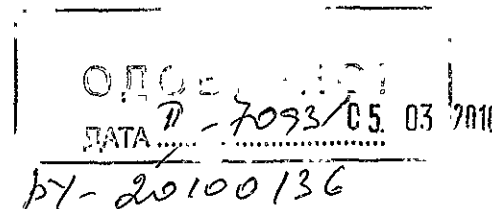


1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Emanera 20 mg gastro-resistant capsules, hard  
Emanera 40 mg gastro-resistant capsules, hard

Еманера 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди  
Еманера 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Еманера 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

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

Еманера 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

Всяка стомашно-устойчива капсула, твърда съдържа 40 mg езомепразол (esomeprazole) (като магнезиев дихидрат).

Помощни вещества:

	20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди	40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди
захароза	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви капсули, твърди.

20 mg:

Тялото и капачето на капсулата са бледо розови. Капсулите съдържат бели до почти бели пелети.

40 mg:

Тялото и капачето на капсулата са почти розови. Капсулите съдържат бели до почти бели пелети.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Еманера капсули са показани за лечение на:

**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)



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

**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* и
- предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori*

**Пациенти, изискващи продължително лечение с НСПВЛ:**

- Заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВЛ.
- Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти

**Поддържане на хемостазата и превенция на повторно кървене при стомашна или дуоденална язва след лечение с инфузионен разтвор**

**Лечение на синдром на Zollinger Ellison**

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Капсулите трябва да се поглъщат цели с течност. Капсулите не трябва да се дъвчат или смачкват.

При пациенти, които се затрудняват да преглъщат, капсулите могат да се отворят и пелетите да се смесят с половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно-устойчивото покритие може да се разтвори. Течността с пелетите се изпива незабавно или в рамките на 30 минути. Чашата се изплаква с половин чаша вода и съдържанието се изпива. Пелетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

При пациенти, които не могат да поглъщат, капсулите могат да се разтворят във вода и разтворът да се приложи с помощта на назо-гастрална сонда. Важно е да се установи дали избраните спринцовка и сонда са подходящи. За подготовка и инструкции за приложение виж точка 6.6

Възрастни и деца над 12 години:

#### 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. Достигне като се вземат 20 mg веднъж дневно. При необходимост възрастните пациенти могат да приемат 20 mg веднъж дневно при нужда. При пациенти лекувани с НСПВЛ, при които се наблюдава риск от развитие на стомашна язва и язва на дванадесетопръсника при последващ контрол на симптоматиката не се препоръчва приемане на лекарствен продукт при нужда.



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

### Възрастни:

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

- *засдравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori**
  - *предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori**
- 20 mg Еманера с 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин - всичките два пъти дневно в продължение на 7 дни.

**Пациенти, нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВЛ**

- *Засдравяване на стомашна язва свързана с НСПВЛ:*  
Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно. Продължителността на лечението е 4-8 седмици.
- *Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти:*  
20 mg веднъж дневно.

**Поддържане на хемостазата и превенция на повторно кървене при стомашна или дуоденална язва след лечение с инфузионен разтвор**

40 mg веднъж дневно за 4 седмици след i.v.индуцирана превенция на кървене при пептична язва.

**Лечение на синдром на Zollinger Ellison**

Препоръчаната първоначална доза е Еманера е 40 mg два пъти дневно. В следствие дозировката трябва да бъде съобразена с индивидуалните нужди и лечението да продължи в зависимост от клиничните показатели. Въз основа на наличните клинични данни по-голяма част от пациентите могат да бъдат контролирани при дози от 80 до 160 mg езомепразол дневно. При дозировка над 80 mg дневно, дозата трябва да се раздели в два приема на ден.

**Деца под 12 годишна възраст**

Еманера не трябва да се прилага при деца под 12 годишна възраст, тъй като няма налични данни.

**Увредена бъбречна функция**

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива пациенти трябва да се лекуват внимателно (виж раздел 5.2).

**Увредена чернодробна функция**

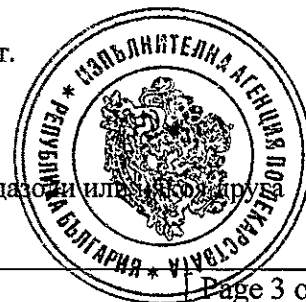
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надхвърля максимална доза от 20 mg Еманера (вж. точка 5.2).

**Пациенти в старческа възраст**

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

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, субституирани бензимидазоди или ксантинови производни в съставка на лекарствения продукт.



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Подобно на други инхибитори на протонната помпа, езомепразол не трябва да се прилага с атазанавир (вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При наличието на каквито и да било обезпокоителни симптоми (напр. значима загуба на тегло без пациентът да си е поставял за цел редуция на теглото, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена) и в случаите, в които се подозира или е диагностицирана стомашна язва, трябва да се изключи наличието на злокачествено заболяване, тъй като лечението с Еманера може да завоалира симптомите и да забави диагнозата.

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

На пациентите, които се лекуват само при нужда, трябва да се обърне внимание да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако симптомите им променят характера си. 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 езомепразола. Виж точка 4.5.

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се имат предвид възможните лекарствени взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е мощен инхибитор на СУРЗА4 и това трябва да се вземе предвид, както и противопоказанията и взаимодействията на кларитромицина, когато тройната терапия се прилага при пациенти, които вземат едновременно други лекарства, метаболизираци се от СУРЗА4 като цизаприд.

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

Този продукт съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени заболявания на непоносимост към фруктозата, с малабсорбция на глюкоза-галактоза или недостатъчност на сукраза-изомалтаза не трябва да употребяват това лекарство.

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

##### Ефекти на езомепразола върху фармакокинетиката на други лекарства

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

Намалената интрагастрална киселинност по време на лечение с езомепразол може да увеличи или намали резорбцията на лекарства, ако тя се повлиява от стомашната киселинност. Както и при употребата на други инхибитори на киселинната секреция или антиациди, резорбцията на кетоконазола и итраконазола може да бъде намалена при лечение с езомепразол.

Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg при здрави доброволци е довело до значително намаляване на експозицията на атазанавир (приблизително 75% намаление на AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub>). Увеличаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. PPIS включително езомепразол не трябва да се прилага едновременно с ритонавир (вж. точка 4.3).

###### *Лекарства, метаболизирани чрез CYP2C19*



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Езомепразол инхибира СУР2С19, основният ензим, метаболизиращ езомепразола. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарства, които се метаболизират от СУР2С19, като диазепам, циталограм, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези лекарства може да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Това трябва да се има предвид, особено когато се предписва за лечение при нужда. Едновременното приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на субстрати на СУР2С19 на диазепам. Едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 13% увеличение на най-ниските плазмени нива на фенитоина при болни с епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоина при започване или прекъсване на лечението с езомепразол.

Омепразол (40 mg веднъж дневно) повишава  $C_{max}$  и  $AUC_{\tau}$  с 15% и 41%, респективно на вориконазол.

В рамките на клинично проучване времето за съсирване при пациенти, приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варафарин не превишава допустимите стойности. Въпреки това, след пускане на пазара, са наблюдавани няколко изолирани случая с клинична значимост на повишено ниво на INR. Препоръчва се лекарско наблюдение на пациентите, които започват и прекратяват едновременен прием на езомепразол с варфарин или други кумаринови производни.

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

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

Изследванията, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и напроксен или рофекоксиб, не показват каквито и да било клинично значими фармакокинетични взаимодействия по време на краткосрочни проучвания.

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

Езомепразол се метаболизира от СУР2С19 и СУР3А4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибиторът на СУР3А4 кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразола. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на СУР2С19 и СУР3А4, може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. СУР2С19 и СУР3А4 инхибитор вориконазол увеличава AUC на омепразол с 280%. Корекция на дозата на езомепразол не се изисква при тези ситуации.

Въпреки това, адаптиране на дозата трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и когато е показано продължително лечение.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма клинични данни за експозиция на езомепразол по време на бременност. Едновременното приложение на езомепразол и рацемичната смес омепразол при голяма експозиция по време на бременност не показват малформативни или фетотоксични ефекти. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие. Изследвания при животни с рацемичната смес не показват директни или индиректни



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Поради това засега е уместно въздържане от употреба на езомепразол при бременни жени.

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека. Не са провеждани проучвания при кърмачки. Поради това Еманера не трябва да се прилага по време на кърмене.

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

Не са наблюдавани ефекти.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол и от пост-маркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата.

Според честотата нежеланите реакции се делят на:

- много чести ( $\geq 1/10$ )
- чести ( $> 1/100, < 1/10$ )
- нечести ( $> 1/1\ 000, < 1/100$ )
- редки ( $> 1/10\ 000, < 1/1000$ )
- много редки  $< 1/10\ 000$ , с неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

	чести	нечести	редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система			левкопения, тромбоцитопения	агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност напр. треска, ангиоедем и ранафилактични реакции/шок	
Нарушения на метаболизма и храненето		Периферен едем	хипонатриемия	
Психиатрични нарушения		инсомния	възбуда, безпокойство, депресия	агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	главоболие	замаяност, парастезия, сънливост	Нарушения на вкуса	
Нарушения на зрението			Неясно веждане	
Нарушения на ухото и лабиринта		вертиго		
Респираторни,			бронхоспазъм	



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

торакални и медиастенални нарушения				
Гастроинтестинални нарушения	Коремна болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане	Сухота в устата	стоматит, гастроинтестинална кандидиоза	
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на чернодробните ензими	Хепатит с или без жълтеница	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		дерматит, пруритус, обрив, уртикария	алопеция, фоточувствителност	Еритема мултиформе синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН)
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан			артралгия, миалгия	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Интерстициален нефрит
Нарушения на репродуктивната система и гърдите				гинекомастия
Общи нарушения и от мястото на приложението			неразположение, повишено потене	

#### 4.9 Предозиране

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Фармакотерапевтична група: инхибитор на протонната помпа АТС код: A02B C05

Езомепразол е S-изомер на омепразол и намалява стомашната киселинна секреция чрез високо прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталната клетка. R- и S-изомерите на омепразол имат подобно фармакодинамично действие.

#### Място и механизъм на действие

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

#### Ефект върху стомашната киселинна секреция

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 намаляла с 90% при измерване 6-7 часа след приема в ден пети.

След пет дни перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол стомашното рН над 4 е поддържано съответно в продължение на средно време от 13 и 17 часа от 24-часовия период при пациенти с ГЕРБ. Процентът от пациентите, които са поддържали стомашното рН над 4 в продължение на най-малко 8, 12 и 16 часа е бил съответно 76%, 54% и 24%. Съответните проценти при езомепразол 40 mg са били 97%, 92% и 56%.

Използвайки AUC като заместител на параметър за плазмената концентрация, връзката между инхибирането на киселинната секреция и експозицията е видна.

#### Терапевтични ефекти на инхибирането на киселинността

Излекуване на рефлукс-езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след четири седмици и при 93% след осем седмици.

Едноседмично лечение с езомепразол 20 mg два пъти дневно и подходящи антибиотици 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 като Forrest Ia, Ib, Pa или Pb (9%, 43%, 38% и 10 % респективно), са били рандомизирани да получават езомепразол инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, в продължение на 72 часа пациентите получавали или 80 mg езомепразол интравенозна инфузия за 30 мин. с последваща непрекъсната инфузия от 8 mg/h, или плацебо. След началния период от 72 часа, всички пациенти получавали в продължение на 27 дни 40 mg перорален езомепразол за киселинна супресия. Процентът на поява на повторно кървене след по-малко от 3 дни, бил 5,9% в групата на 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 бил съответно 7,7% спрямо 13,6%.

#### Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция

По време на лечение с антисекреторни лекарства серумният гастрин се увеличава вследствие на намалената стомашна киселинна секреция.





1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

При някои пациенти при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин.

По време на продължително лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на кистозно-дегенеративни промени в стомашните ерозии. Тези промени са следствие от продължителното инхибиране на киселинната секреция. Засега се счита, че те са доброкачествени.

Понижената стомашната киселинност в резултат от различни въздействия, включително на инхибитори на протонната помпа, води до нарастване на броя на бактериите, нормални обитатели на гастроинтестиналния тракт, в стомаха. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*.

В две клинични изпитвания в сравнение с ранитидин, езомепразол показва по-добър ефект при лечение на стомашна язва при пациенти приемащи НСПВЛ, включително COX-2 селективни НСПВЛ.

В две клинични изпитвания в сравнение с плацебо, езомепразол показва по-добър ефект при профилактика на стомашна и дуоденална язва при пациенти на НСПВЛ (на възраст >60 и/или с предишна язва) включително COX-2 селективни НСПВЛ.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция и разпределение

Езомепразол е лабилен в кисела среда и поради това се прилага перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули. Превръщането в R-изомер *in vivo* е незначително. Абсорбцията на езомепразола е бърза, като максималните плазмени нива се наблюдават приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след единична доза от 40 mg и се повишава до 89% след многократно приложение веднъж дневно. При 20 mg езомепразол съответните стойности са респективно 50% и 68%. Обемът на разпределение в равновесно състояние при здрави лица е приблизително 0,22 L/kg. Езомепразолът се свързва с плазмените протеини в 97%.

Едновременното приемане с храна може да забави и намали резорбцията на езомепразола, въпреки че това не оказва значимо влияние на ефекта на езомепразола върху стомашната киселинност.

### Метаболизъм и екскреция

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

Показателите по-долу отразяват предимно фармакокинетиката на лица с функциониращ CYP2C19 ензим, екстензивни метаболитатори.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 L/h след единична доза и около 9 L/h след многократно приложение. Плазменният полуживот е около 1,3 ч след многократно прилагане веднъж дневно. Фармакокинетиката на езомепразол е изследвана при дози до 40 mg два пъти дневно. Под кривата концентрация-време се увеличава при многократно прилагане на езомепразол.



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Това увеличение зависи от дозата и води до повече от пропорционално на дозата увеличение на AUC след многократно прилагане. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на намаление на метаболизма при първо преминаване и на системния клирънс, вероятно причинени от инхибирането на ензима CYP2C19 от езомепразола и/или неговия сулфонов метаболит. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите, като няма тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

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

#### Специални групи пациенти

Приблизително при 2.9±1.5% от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитатори. При тези лица метаболизмът на езомепразола вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата концентрация-време е била приблизително 100% по-голяма при слабите метаболитатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (силни метаболитатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

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

След еднократно прилагане на 40 mg езомепразол средната площ под кривата концентрация-време е приблизително 30% по-голяма при жени, отколкото при мъже. Не е установена полова разлика след многократно прилагане веднъж дневно. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола

#### Нарушена органната функция

Метаболизмът на езомепразол при болни с леко до умерено нарушена функция на черния дроб може да бъде влошен. Степента на метаболизиране е намалена при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, което води до удвояване на площта под кривата концентрация-време на езомепразола. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg.

Езомепрозол и главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

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

#### Деца

##### Юноши между 12-18 години:

След многократен прием на 20 mg и 40 mg езомепразол, общата експозиция (AUC) и времето за достигане на максимална плазмена концентрация ( $t_{max}$ ) при юноши между 12 и 18 години възраст са съизмерими със стойностите наблюдавани при възрастни пациенти при дозировки на езомепразол.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Предклиничните проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на токсичността след многократно третиране, генотоксичността и репродуктивната токсичност. Изследванията за карценогенност при плъхове, извършени с рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL- клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъховете се дължат на продължителната изявена хипергастринемия вследствие на намалената продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на капсулата (пелети):

Захароза  
Царевично нишесте  
Повидон К30  
Натриев лаурилсулфат  
Поли(винилов алкохол)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3000  
Макрогол 6000  
Талк  
Тежък магнезиев карбонат  
Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1), дисперсия 30%  
Полисорбат 80

#### Капсулна обвивка:

Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3. Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

#### Блистерна опаковка

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

#### HDPE таблетен контейнер

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

### 6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (OPA-Al-PE + десикант/Al + PE фолио): 7, 14, 15, 28, 30, 56, 84, 98, 100  
100 стомашно-устойчиви капсули, твърди, в кутия.



1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

HDPE таблетен контейнер с PP запушалка и с десикант: 98 стомашно-устойчиви капсули, твърди, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки неизползван продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

### Приложение чрез стомашна сонда

- Отворете капсулата и изсипете пелетите в подходяща спринцовка и напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и приблизително 5 ml въздух. За някои сонди, е необходима дисперсия в 50 ml вода за предотвратяване на запушване на сондата от пелетите.
- Незабавно разклатете спринцовката за разпределение на гранулите в суспензия.
- Задръжте спринцовката изправена със заострения край нагоре и проверете дали не е запушена.
- Прикрепете спринцовката към сондата като продължете да я държите в същото положение.
- Разклатете спринцовката и я насочете с върха надолу. Инжектирайте 5-10 ml веднага в сондата. Извадете спринцовката след инжектирането и я разклатете (спринцовката трябва да се държи със заострения край нагоре, за да не се запуши).
- Обърнете спринцовката със заострения край, сочещ надолу и веднага инжектирайте още 5-10 ml в сондата. Повторете тази процедура докато спринцовката се изпразни.
- Напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете стъпка 5, ако има нужда да се отмие вещество. За някои сонди са необходими 50 ml вода.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

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

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

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

