

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Еманера - Еманера 20 mg тврди гастрорезистентни капсули

Еманера - Еманера 40 mg тврди гастрорезистентни капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја тврда гастрорезистентна капсула содржи 20 mg есомепразол (во облик на есомепразол магнезиум дихидрат).

Секоја тврда гастрорезистентна капсула содржи 40 mg есомепразол (во облик на есомепразол магнезиум дихидрат).

Експципиент(и) со познато дејство:

	тврди гастрорезистентни капсули од 20 mg	тврди гастрорезистентни капсули од 40 mg
сахароза	28,46–32,56 mg	56,93–65,11 mg

За целосна листа на експципиенти, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда гастрорезистентна капсула.

20 mg: телото и капачето на тврдите гастрорезистентни капсули се со бледо розеникава боја. Капсулите содржат бели до приближно бели пелети. Димензија на капсулата: бр. 3

40 mg: Телото и капачето на тврдите гастрорезистентни капсули се со розеникава боја. Капсулите содржат бели до скоро бели пелети. Димензија на капсулата: бр. 1

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Капсулите Еманера се индицирани за третман на:

Возрасни

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- Терапија на ерозивен рефлуксен езофагитис.
- Долготрајна терапија на одржување кај пациенти со излекуван езофагитис со цел да се спречи релапс.
- Симптоматска терапија на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).

Во комбинација со соодветни антибиотски терапевски режими за ерадикација на *Helicobacter pylori* и:

- Третман на дуоденален улкус асоциран со *Helicobacter pylori* и
- Превенција на релапс на пептични улкуси кај пациенти со улкуси асоцирани со *Helicobacter pylori*.



Пациенти кај кои има потреба од континуирана терапија со нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ)

- Терапија на гастрични улкуси предизвикани од третман со НСАИЛ.
- Превенција на појава на гастрични и дуоденални улкуси предизвикани од третман со НСАИЛ кај ризични пациенти.

Терапија на одржување по интравенозен третман на крваречки пептичен улкус

Терапија на Zollinger-Ellison-ов синдром

Адолесценти над 12 години

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- Терапија на ерозивен рефлуксен езофагитис.
- Долготрајна терапија на одржување кај пациенти со излекуван езофагитис со цел да се спречи релапс.
- Симптоматска терапија на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).

Во комбинација со антибиотици за терапија на дуоденален улкус предизвикан од *Helicobacter pylori*

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и адолесценти над 12 години

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):

- *Терапија на ерозивен рефлуксен езофагитис.*
40 mg, еднаш дневно, во период од 4 недели
Кај пациентите со неизлекуван езофагитис или пак кај оние кои имаат перзистентни симптоми се препорачува дополнителна терапија во времетраење од 4 недели
- *Долготрајна терапија на одржување кај пациенти со излекуван езофагитис, со цел да се спречи релапс.*
20 mg, еднаш дневно
- *Симптоматска терапија на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)*
20 mg, еднаш дневно кај пациенти кои немаат езофагитис. Ако по терапија од 4 недели не се постигне соодветна контрола на симптомите, потребно е понатамошно испитување на пациентот. Откако ќе се повлечат симптомите, понатамошна контрола на симптомите може да се постигне со употреба на 20 mg, еднаш дневно. Кај возрасни пациенти, кога има потреба, може да се користи третман по потреба, кој вклучува земање на 20 mg еднаш дневно. Кај третманот по потреба кој се препорачува кај пациенти кои се на терапија со НСАИЛ, а кај кои постои ризик од развој на гастрични и дуоденални улкуси, не е потребна контрола на симптомите

Возрасни

Во комбинација со соодветни антибиотски терапевски режими за ерадикација на *Helicobacter pylori* и:

- Лекување на дуоденален улкус асоциран со *Helicobacter pylori* и



- Превенција на релапс на пептични улкуси кај пациенти со *Helicobacter pylori* асоцирани улкуси.

20 mg Еманера со 1 mg амоксицилин и 500 mg кларитромицин, сите се земаат два пати на ден во период од 7 дена

Пациенти кај кои има потреба од континуирана терапија со НСАИЛ

- Лекување на гастрични улкуси асоцирани со употреба на НСАИЛ.
Вообичаена доза е 20 mg еднаш дневно. Терапијата трае 4-8 недели
- Превенција на појава на гастрични и дуоденални улкуси предизвикани од употреба на НСАИЛ кај ризични пациенти: 20 mg, еднаш дневно

Терапија на одржување по интравенозен третман на крваречки пептичен улкус 40 mg, еднаш дневно, во период од 4 недели по интравенозниот третман

Терапија на Zollinger-Ellison-ов синдром

Препорачаната почетна доза на лекот Еманера е 40 mg, два пати дневно. Потоа дозирањето треба индивидуално да се прилагоди и терапијата да се продолжи се додека е клинички индицирана. Врз основа на достапните клинички податоци, кај поголемиот дел од пациентите се постигнува соодветна контрола со дози од 80 до 160 mg есомепразол дневно. При давање на дози повисоки од 80 mg дневно, се препорачува давање на дозата два пати на ден.

Педијатриска популација

Адолесценти над 12 години

Терапија на дуоденален улкус предизвикан од *Helicobacter pylori*

При изборот на соодветна комбинирана терапија, треба да се размисли за официјалните национални, регионални и локални упатства во врска со бактериската резистентност, времетраењето на терапијата (најчесто 7 дена, но понекогаш и до 14 дена), и соодветна употреба на антибактериски лекови. Терапијата треба да биде надгледувана од страна на специјалист.

Препорачаното дозирање е следно:

Тежина	Дозирање
30 - 40 kg	Комбинација со два антибиотици: Еманера 20 mg, 750 mg амоксицилин и кларитромицин 7,5 mg/kg телесна тежина, сите заедно се администрираат два пати на ден во рок од една недела.
> 40 kg	Комбинација со два антибиотици: Еманера 20 mg, 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин, сите заедно се администрираат два пати на ден во рок од една недела.

Деца под 12 години

Лекот Еманера не треба да се употребува кај деца до 12 годишна возраст, затоа што не постојат податоци за ефикасноста и безбедноста на есомепразолот кај оваа возрасна група.

Ренални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти со нарушена ренална функција. Поради ограничено искуство со пациентите со тешка ренална инсуфициенција, тие треба да бидат третирани со голема претпазливост (погледнете во точка 5.2).

Хепатални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти со благо до умерено нарушување на функцијата на црниот дроб. Кај пациентите со тешко нарушена хепатална функција, максималната доза на лекот Еманера изнесува 20 mg (погледнете во точка 5.2).



Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај постарите пациенти.

Десикант капсулата која се наоѓа во пакувањето, не се јаде.

Начин на употреба

Капсулите треба да се голтнат цели со малку течност. Капсулите не треба да се цвакаат или кршат.

За пациентите кои имаат потешкотии при голтањето, капсулите може да се отворат и пелетите да се помешаат со половина чаша обична (негазирана) вода. Не смеат да се употребуваат други течности затоа што може да се разгради ентеричната обвивка. Водата со пелетите треба да се испие веднаш или во период од 30 минути по подготвувањето. Потоа, чашата треба да се наполни до половина со вода и да се испие. Пелетите не смеат да се цвакаат или кршат.

За пациентите кои не можат да голтаат, капсулите може да се отворат, а потоа пелетите да се промешаат во негазирана вода и да се администрираат преку гастрична туба. Многу е важно внимателно да се провери соодветноста на одбраниот шприц и туба (погледнете во точка 6.6)

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на субституирани бензимидазоли или на некоја од помошните супстанции наведени во точка 6.1.

Есомепразолот не треба да се администрира заедно со нелфинавир (погледнете во точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Во присуство на било кој алармантен симптом (пр. изразено ненадејно губење на телесната тежина, рекурентно повраќање, дисфагија, хематемеза или мелена) и кога постои сомневање или пак присуство на гастричен улкус, потребно е да се исклучи малигнитет, затоа што терапијата со лекот Еманера може да ги олесни симптомите а со тоа и да ја одложи дијагнозата.

Пациентите кои се на долготрајна терапија (особено оние кои се на терапија подолго од една година) треба редовно да се следат.

Пациентите кои го користат лекот по потреба, треба да се советуваат да се обратат кај својот лекар доколку дојде до промена на карактерот на симптомите. Кога есомепразолот се препишува како терапија по потреба, треба да се земат во предвид можните интеракции со други лекови, поради флукуирачките концентрации на есомепразолот во плазмата (погледнете во точка 4.5).

Кога есомепразол се препишува за ерадикација на *Helicobacter pylori*, треба да се земат во предвид можните интеракции помеѓу сите компоненти на тројната терапија. Кларитромицинот е силен инхибитор на CYP3A4 и поради тоа можни се контраиндикации и интеракции кога тројната терапија се препишува кај пациенти кои истовремено земаат и други лекови кое се метаболизираат преку CYP3A4, како што е цисаприд.

Терапијата со инхибитори на протонска пумпа може да доведе до благо зголемен ризик од појава на гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактерии од типот *Salmonella* и *Campylobacter* (погледнете во точка 5.1).

Не се препорачува истовремена администрација на есомепразол со атазанавир (погледнете во

точка 4.5). Ако комбинација на атазанавир со некој инхибитор на протонска пумпа се смета за неизбежна, се препорачува внимателен клинички надзор во комбинација со зголемување на дозата на атазанавир до 400 mg со 100 mg ритонавир; дозата на есомепразол од 20 mg не треба да биде надмината.

Есомепразолот, како и сите лекови кои го блокираат создавањето на киселина, може да ја намали апсорпцијата на витаминот Б12 (цијанокобаламин) поради хипо- или ахлорхидрија. Ова треба да се земе во предвид кај пациенти со намалени телесни резерви или кога постојат фактори на ризик за намалување на апсорпцијата на витаминот Б12 при долгорочна терапија.

Есомепразолот е инхибитор на CYP2C19. Кога се започнува или се завршува со терапијата со есомепразол, треба да се земе во предвид можноста за интеракции со други лекови кои се метаболизираат преку CYP2C19. Забележана е интеракција помеѓу клопидогрел и омепразол (погледнете во точка 4.5). Клиничкото значење на оваа интеракција не е со сигурност утврдено. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува истовремена употреба на есомепразол и клопидогрел.

Инхибиторите на протонската пумпа, особено ако се користат во високи дози и во подолги периоди (> 1 година), можат благо да го зголемат ризикот од појава на фрактура на колкот, зглобот или 'рбетот, особено кај постарите лица или во присуство на други признати ризик фактори. Опсервационите студии укажуваат на тоа дека инхибиторите на протонската пумпа може за 10-40% да го зголемат вкупниот ризик од појава на фрактура. Дел од ова зголемување на ризикот може да се должи на други фактори на ризик. Пациенти кај кои има ризик од појава на остеопороза треба да добијат терапија во согласност со сегашните клинички упатства и треба да внесуваат соодветна доза на витамин Д и калциум.

Субакутна кутана форма на лупус еритематозус (SCLE)

Инхибиторите на протонска пумпа се асоцирани со многу ретки случаи на SCLE. Доколку се појават лезии, особено на деловите на кожата кои се изложени на сонце, и доколку се пропратени со артралгија, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош и лекарот треба да смета на прекин на терапијата со лекот Еманера. Појава на SCLE по претходна терапија со инхибитор на протонска пумпа може да го зголеми ризикот од SCLE со други инхибитори на протонска пумпа.

Сериозни кутани несакани реакции (SCARs)

Сериозни кутани несакани реакции (SCARs) како што се еритема мултиформе (ЕМ), Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), кои може да бидат живото-загрозувачки, се пријавени многу ретко во асоцијација со терапија со езомепразол.

Пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите за сериозни реакции на кожата ЕМ/SJS/TEN/DRESS и треба веднаш да побараат лекарски совет од нивниот лекар кога ќе забележат било какви индикативни знаци или симптоми.

Терапијата со есомепразол треба веднаш да се прекине по појава на знаци и симптоми на сериозни реакции на кожата и дополнителна медицинска грижа/внимателно следење треба да се овозможат доколку е потребно.

Не треба повторно да се дава лекот кај пациенти со ЕМ/SJS/TEN/DRESS.

Интерференција со лабораториски тестови

Зголеменото ниво на CgA може да влијае на испитувањата за неуроендокрини тумори. За да се избегне оваа интерференција, терапијата со есомепразол треба привремено да се запре во период од најмалку пет дена пред мерење на нивото на CgA.



Хипомагнезијемија

Пријавени се случаи на тешка хипомагнезијемија кај пациенти третирани со инхибитори на протонска пумпа како што е есомепразол во период од најмалку три месеци, а во повеќето случаи во период од една година. Можат да се појават сериозни манифестации на хипомагнезијемија како што се замор, тетанија, делириум, конвулзии, вртоглавица и вентрикуларна аритмија, но тие може да започнат и незабележливо и да се занемарат. Кај повеќето пациенти, хипомагнезијемијата се подобрила по додавање на магнезиум и прекин на терапијата со инхибитор на протонска пумпа.

Кај пациентите кои треба да бидат на продолжена терапија или кои користат инхибитори на протонска пумпа заедно со дигоксин или лекови кои можат да предизвикаат хипомагнезијемија (на пример, диуретици), здравствените работници треба да извршат мерење на нивото на магнезиум пред да го започнат лекувањето со инхибитори на протонска пумпа, и периодично во текот на лекувањето.

Посебни информации за некои од помошните супстанции

Лекот Еманера содржи сахароза. Пациентите со ретки наследни болести како што се: интолеранција на фруктоза, глукозно-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сахароза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Студии за интеракции се изведени само кај возрасни.

Влијание на есомепразол врз фармакокинетиката на други лекови

Лекови чија апсорпција зависи од рН вредноста

Супресијата на лачење на желудечна киселина за време на терапијата со есомепразол и други инхибитори на протонска пумпа може да доведе до намалување или зголемување на апсорпцијата на некои лекови чијашто апсорпција зависи од рН вредноста на желудникот. Како што е случај и при употреба на други лекови кои го намалуваат интрагастричниот ацидитет, апсорпцијата на лековите како што се кетоназол, итраконазол и ерлотиниб може да биде намалена за време на третманот со есомепразол, додека апсорпцијата на лекот дигоксин може да биде зголемена. Истовремената администрација на омепразол (20 mg на ден) со дигоксин кај здрави волонтери до 10% ја зголеми биорасположивоста на дигоксинот (до 30% кај двајца од десет волонтери). Ретко била пријавена токсичност со дигоксин. Сепак, треба да се внимава кога есомепразолот се дава во високи дози кај постари пациенти. Терапиското следење на лекот дигоксин во тој случај треба да биде зачестено.

Пријавени се интеракции на омепразолот со некои протеаза инхибитори. Клиничката важност и механизмите кои стојат зад овие пријавени интеракции не се секогаш познати. Зголемената рН вредност на желудникот во текот на терапијата со омепразол може да ја промени апсорпцијата на протеаза инхибитори. Други можни механизми на интеракција се преку инхибиција на CYP2C19. Пријавени се намалени серумски нивоа на атазанавир и нелфинавир, кога се администрираат заедно со омепразол и не се препорачува нивна истовремена употреба. Истовремената администрација на омепразол (40 mg еднаш дневно) со атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg кај здрави волонтери резултираше со значително намалување на изложеноста на атазанавир (приближно 75% намалување на AUC_t , C_{max} и C_{min}). Зголемувањето на дозата на атазанавир на 400 mg не го надоместува влијанието на омепразол врз изложеноста на атазанавир. Истовремената администрација на омепразол (20 mg еднаш дневно) со атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg кај здрави волонтери резултираше со намалување на изложеноста на атазанавир од приближно 30%, во споредба со изложеноста забележана со администрација на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднаш дневно. Истовремената администрација на омепразол (40 mg еднаш дневно) ја намали средната вредност на нелфинавир на AUC_t , C_{max} и C_{min} за 36 и 39%, додека средната вредност на AUC_t , C_{max} и C_{min} за фармаколошки активниот метаболит М8 е намалена за

75-92%. За сакинавир (со истовремена администрација на ритонавир), било пријавено зголемување на серумските нивоа (80-100%) при истовремена администрација со омепразол (40 mg еднаш дневно). Терапијата со омепразол 20 mg еднаш дневно немаше влијание врз изложеноста на дарунавир (со истовремена администрација на ритонавир) и ампренавир (со истовремена администрација на ритонавир). Терапијата со есомепразол 20 mg еднаш дневно немаше влијание врз изложеноста на ампренавир (со или без истовремена администрација на ритонавир). Терапијата со омепразол 40 mg еднаш дневно немаше влијание врз изложеноста на лопинавир (со истовремена администрација на ритонавир). Поради сличните фармакодинамски дејства и фармакокинетски карактеристики на омепразолот и есомепразолот, не се препорачува истовремена администрација со есомепразол и атазанавир, додека истовремената администрација со есомепразол и нелфинавир е контраиндицирана.

Активни супстанции кои се метаболизираат преку CYP2C19

Есомепразолот го инхибира CYP2C19, главниот ензим одговорен за неговото метаболизирање. Според тоа, кога есомепразолот се комбинира со активни супстанции кои се метаболизираат преку CYP2C19, како што е диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин итн, концентрациите на овие супстанции во плазмата може да се зголемат и во тој случај може да има потреба од редукција на дозата. Ова треба да се земе во предвид особено кога есомепразолот се препишува како терапија по потреба. Истовремената администрација на 30 mg есомепразол резултираше со намалување од 45% на клиренсот на CYP2C19 субстрат диазепам. Истовремената администрација на 40 mg есомепразол резултираше со 13% зголемување на нивото на фенитоин во плазмата кај пациентите со епилеција. При воведување или повлекување на есомепразолот од терапијата се препорачува следење на концентрации на фенитоинот во плазмата. Омепразол (40 mg еднаш дневно) ја зголеми C_{max} и AUC_t на вориконазол (CYP2C19 субстрат) за 15% и 41%, соодветно.

При клиничките испитувања, истовремената администрација на 40 mg есомепразол кај пациенти третирани со варфарин покажа дека времињата на коагулација беа во рамките на очекуваното. Сепак, пост-маркетиншки, при истовремена терапија беа утврдени поединечни случаи со клинички значајно зголемен INR. Се препорачува мониторирање и на почетокот и на крајот на терапијата со есомепразол при истовремен третман со варфарин или други кумарински деривати.

Омепразол како и есомепразол делуваат како инхибитори на CYP2C19. Омепразол, даден на здрави волонтери во дози од 40 mg во една вкрстена студија, ја зголеми C_{max} и AUC_t на цилостазол за 18% и 26%, соодветно, како и на еден од неговите активни метаболити за 29% и 69%, соодветно.

Кај здрави волонтери, истовремената администрација на 40 mg есомепразол резултираше со 32% зголемување на AUC и 31% продолжување на полу-животот на елиминација ($t_{1/2}$), но не беше забележано значително зголемување на максималното ниво на цисапридот во плазмата. Благо продолжување на QTc интервалот кое беше забележано по администрација на цисаприд како единствена терапија, не беше дополнително продолжено при давање на цисаприд во комбинација со есомепразол (погледнете и во точка 4.4).

Утврдено е дека есомепразолот нема клинички значајни дејства врз фармакокинетиката на амоксицилинот или кинидинот.

Студиите кои беа спроведени за испитување на истовремената администрација на есомепразол и напроксен или рофекоксиб не покажаа клинички значајни фармакокинетски интеракции при нивна краткотрајна употреба.

Резултатите од студиите кај здрави волонтери покажаа фармакокинетска (PK)/фармакодинамска (PD) интеракција помеѓу клопидогрел (300 mg ударна доза/75 mg дневна доза на одржување) и есомепразол (40 mg перорално на ден) што резултира со намалена изложеност на активниот метаболит на клопидогрелот во просек за 40%, и што резултира со намалена



максимална инхибиција на (АДП-индуцираната) тромбоцитна агрегација во просек за 14%.

Кога клопидогрелот бил даден заедно со комбинација на фиксна доза на есомепразол 20 mg + ASA 81 mg во споредба со самостојна администрација на клопидогрелот во една студија кај здрави волонтери имаше намалена изложеност од речиси 40% на активниот метаболит на клопидогрелот. Сепак, максималните нивоа на инхибиција на (АДП индуцираната) тромбоцитната агрегација кај овие испитаници беа исти кај клопидогрелот и кај клопидогрелот + комбинираната (есомепразол + ASA) групи на производи.

Неконзистентни податоци за клиничките импликации на фармакокинетската/фармакодинамската интеракција на есомепразолот во однос на главните кардиоваскуларни заболувања биле пријавени и од опсервационите и од клиничките студии. Како мерка на претпазливост треба да се избегнува истовремената употреба на клопидогрел.

Непознат механизам

Пријавено е зголемување на серумското ниво на такролимус при истовремената администрација со есомепразол. Треба да се изврши почесто следење на концентрацијата на такролимус како и на бубрежната функција (креатинин клиренс), и доколку е потребно треба да се коригира дозата на такролимус.

Кога се администрира заедно со инхибитор на протонска пумпа, пријавено е зголемување на нивоата на метотрексатот кај некои пациенти. При администрација на високи дози на метотрексат треба да се земе во предвид привремено повлекување од терапијата на есомепразолот.

Влијание на другите лекови врз фармакокинетиката на есомепразол

Есомепразол се метаболизира преку CYP2C19 и CYP3A4. Истовремената администрација на есомепразол со инхибитор на CYP3A4, кларитромицин (500 mg два пати на ден), резултираше со удвојување на изложеноста (AUC) на есомепразол. Истовремената администрација на есомепразол со комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да резултира со повеќе од удвојување на изложеноста на есомепразол. CYP2C19 и CYP3A4 инхибиторот вориконазол ја зголеми AUC_t на омепразолот за 280%. Вообичаено, во ниту една од овие ситуации не е потребно прилагодување на дозирањето на есомепразолот. Сепак кај пациенти со тешки хепатални нарушувања и кога е индициран долготраен третман, се препорачува прилагодување на дозирањето.

Лековите кои индуцираат CYP2C19 или CYP3A4 или и двете (како што се рифампицин и кантарион) може да доведат до намалување на серумското ниво на есомепразол преку зголемување на метаболизмот на есомепразолот.

Педијатриска популација

Студии за интеракции се изведени само кај возрасни.

4.6 Употреба за време на бременост и доене

Бременост

Нема доволно клинички податоци за употребата на есомепразолот за време на бременоста. Епидемиолошките студии со рацемска мешавина на омепразол врз поголем број на бремености не укажаа на можни малформации, ниту на фетотоксично дејство. Студиите на животни со есомепразол не покажаа директни или индиректни штетни дејства во однос на ембрионалниот/феталниот развој. Студиите на животни со рацемска мешавина не покажаа било какви директни или индиректни штетни дејства во однос на бременоста, породувањето или постнаталниот развој. Потребна е претпазливост при препишување на овој лек кај бремени жени.



Скромните податоци за бремени жени (помеѓу 300-1.000 исходи на бременоста) не укажуваат на било каква малформативна или фето/неонатална токсичност на есомепразолот.

Студиите на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни дејства во однос на репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3).

Доење

Не е познато дали есомепразолот се екскретира во мајчиното млеко. Не постојат доволно податоци за дејствата на есомепразолот кај новороденчиња/доенчиња. Поради тоа есомепразолот не треба да се употребува за време на доењето

Плодност

Студиите на животни со рацемска мешавина на омепразол, кој е администриран перорално, не укажуваат на дејства во однос на плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Есомепразол има минорно влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. Пријавени се несакани реакции како што е вртоглавица (помалку често) и заматен вид (ретко), (погледнете во точка 4.8). Доколку се случи тоа, пациентите не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Главоболката, болките во stomachот, дијарејата и гадењето се меѓу најчесто пријавените несакани дејства од клиничките испитувања (исто така и од пост-маркетиншката употреба). Покрај тоа, безбедносниот профил е сличен за различни формулации, тераписки индикации, старосни групи и популации на пациенти. Не се идентификувани несакани дејства поврзани со дозирањето.

Листа на несакани дејства

Од клиничките испитувања на есомепразол и пост-маркетиншки биле идентификувани или постоело сомневање за постоење на следните несакани дејства. За ниту едно од нив не беше утврдено дека е поврзано со дозирањето.

Несаканите дејства се класифицирани во согласност со честотата на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци).

Нарушување на крвта и лимфниот систем

Ретки: леукопенија, тромбоцитопенија

Многу ретки: агранулоцитоза, панцитопенија

Нарушувања на имуниот систем

Ретки: реакции на преосетливост, на пример, треска, ангиоедем и анафилактична реакција/шок

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Помалку чести: периферен едем



Ретки: хипонатремија

Непознати: хипомагнезмија (погледнете во Мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употребата (4.4)); тешката хипомагнезмија може да биде поврзана со хипокалцемија; хипомагнезмијата, исто така, може да биде поврзана со хипокалемија

Психијатриски нарушувања

Помалку чести: несоница

Ретки: агитација, конфузија, депресија

Многу ретки: агресија, халуцинации

Нарушувања на нервниот систем

Чести: главоболка

Помалку чести: вртоглавица, парестезија, поспаност

Ретки: нарушување на осетот за вкус

Нарушувања на очите

Ретки: заматен вид

Нарушувања на увото и ушниот лавиринт

Помалку чести: вертиго

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Ретки: бронхоспазам

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: абдоминална болка, констипација, дијареја, флатуленција, гадење/повраќање

Помалку чести: сува уста

Ретки: стоматитис, гастроинтестинална кандидијаза

Непознати: микроскопски колитис

Хепатобилијарни нарушувања

Помалку чести: зголемени хепатални ензими

Ретки: хепатитис со или без жолтица

Многу ретки: хепатална слабост, енцефалопатија кај пациенти со постоечка болест на црниот дроб

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: дерматитис, пруритус, исип, уртикарија

Ретки: алопеција, фотосензитивност

Многу ретки: еритема мултиформе, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (TEN), реакции од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)

Непознати: субакутна форма на кутан лупус еритематозус (погледнете во точка 4.4)

Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво

Помалку чести: фрактура на колкот, зглобот или 'рбетот (погледнете во точка 4.4)

Ретки: артралгија, миалгија

Многу ретки: мускулна слабост

Ренални и уринарни нарушувања

Многу ретки: интерстицијален нефритис; Кај некои пациенти истовремено е забележана ренална инсуфициенција

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките

Многу ретки: гинекомастија



Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Ретки: мачнина, зголемено потење

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Постои многу ограничено искуство со намерно предозирање. Симптомите опишани поврзани со доза од 280 mg се гастроинтестинални симптоми и слабост. Единечна доза од 80 mg есомепразол не дава никакви симптоми.

Справување

Не е познат посебен антидот. Есомепразол е широко врзан со протеините во плазмата и затоа не се дијализира лесно. Како и во секој случај на предозирање, терапијата треба да биде симптоматска и треба да се преземат општи супортивни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови за нарушено лачење на желудечна киселина, инхибитори на протонската пумпа; АТС код: A02BC05.

Есомепразолот претставува S-изомер на омепразолот и ја намалува секрецијата на желудочната киселина по пат на специфичен механизам на дејство. Тој е специфичен инхибитор на протонската пумпа во париеталните клетки. И двата R- и S-изомери на омепразолот имаат слична фармакодинамска активност.

Механизам на дејство

Есомепразол е слаба база која се концентрира и конвертира во активна форма во средина со висока киселост на секреторните каналикули на париеталните клетки, каде што го инхибира ензимот $H^+K^+-ATPaza$ - протонската пумпа при што ја инхибира и базалната и стимулираната секреција на киселина.

Фармакодинамски дејства

Влијание врз секрецијата на желудочна киселина

По перорално земање на есомепразол во дози од 20 mg и 40 mg, почетокот на дејството се појавува по еден час. По повторена администрација на 20 mg есомепразол еднаш дневно во период од пет дена, просечното максимално излучување на киселина, по стимулација со пентагастрин се намалува за 90%, кога ќе се измери 6-7 часа по земањето на дозата на петтиот ден.

По пет дневно дозирање со 20 mg и 40 mg есомепразол, беше задржана интрагастрична pH вредност над 4 во просек од 13 часа и 17 часа, односно, 24 часа кај пациенти со симптоматски ГЕРБ. Процентот на пациенти кај кои беше одржана интрагастрична pH вредност над 4 за време од 8, 12 и 16 часа соодветно беа за есомепразол од 20 mg на 76%, 54% и 24%.



Соодветните проценти за есомепразол од 40 mg беа 97%, 92% и 56%.

Со користење на AUC како параметар за плазматските концентрации, беше утврдена врската помеѓу инхибицијата на секреција на киселина и изложеноста.

Тераписки дејства од инхибицијата на киселина

Излекување на рефлуксен езофагитис со есомепразол од 40 mg се јавува кај околу 78% од пациентите, по терапија од четири недели, и кај 93% од пациентите по терапија од осум недели.

Терапија од една недела со есомепразол од 20 mg даван два пати дневно заедно со соодветни антибиотици, резултира со успешна ерадикација на *H. pylori* кај приближно 90% од пациентите. По еднонеделната терапија за ерадикација нема потреба од последователна монотерапија со антисекреторни лекови заради ефикасно лечење на улкуси и справување со симптомите, кај некомплицирани дуоденални улкуси.

За време на рандомизираната, двојно слепа, со плацебо контролирана клиничка студија, пациентите со ендоскопски докажано крварење од пептичен улкус карактеризиран како Forrest Ia, Ib, IIa или IIb (9%, 43%, 38% и 10% соодветно) рандомизирано примаа есомепразол раствор за инфузија (n=375) или плацебо (n=389). По ендоскопска хемостаза, пациентите примале или 80 mg есомепразол во облик на интравенска инфузија повеќе од 30 минути проследено со континуирана инфузија од 8 mg на час или пак плацебо во период од 72 часа. По почетниот 72 часовен период, сите пациенти примале перорално есомепразол во доза од 40 mg во времетраење од 27 дена заради намалување на лачење на киселината. Процентот на појавување на повторни крварења во рок од 3 дена беше 5,9% во групата третирана со есомепразол во споредба со 10,3% во плацебо групата. Во периодот од 30 дена по терапијата, стапката на повторно појавување на крварење во групата третирана со есомепразол наспроти плацебо групата беше 7,7% наспроти 13,6%.

Други дејства поврзани со инхибицијата на киселина

За време на терапијата со антисекреторни лекови се зголемува серумскиот гастрин како резултат на намалената секреција на киселина. Хромогранин А (CgA), исто така се зголемува како резултат на намалената гастрична киселост. Зголеменото ниво на CgA може да влијае на испитувањата за неуроендокрини тумори. Извештаите од литературата покажуваат дека третманот со инхибитор на протонска пумпа треба да се прекине најмалку 5 дена пред мерењето на нивото на CgA. Ако нивоата на CgA и на гастрин не се нормализираат по 5 дена, мерењата треба да се повторат во рок од 14 дена по престанувањето со терапијата со есомепразол.

Кај некои пациенти за време на долготрајно лекување со есомепразол, беше забележано зголемување на бројот на ECL клетките (ентерохромафин-подобни клетки), кое е најверојатно поврзано со зголемените нивоа на серумски гастрин. За наодите се смета дека немаат клиничко значење.

За време на долготрајниот третман со антисекреторни лекови беше забележана делумно зголемена честота на појавата на гастрични glandularни цисти. Овие промени се јавуваат како физиолошка последица на нагласената инхибиција на секрецијата на киселина, но тие се бенигни и најверојатно реверзбилни.

Намалената желудечна киселост од било која причина, вклучувајќи ги и инхибиторите на протонската пумпа, резултира со зголемување на бројот на бактериите кои се нормално присутни во гастроинтестиналниот тракт. Терапијата со инхибитори на протонската пумпа може да доведе до благо зголемен ризик од гастроинтестинални инфекции предизвикани од бактериите *Salmonella* и *Campylobacter*, а кај хоспитализираните пациенти и од бактеријата *Clostridium difficile*.

За време на две споредбени студии со ранитидин, есомепразолот покажа подобро дејство во лекувањето на гастрични улкуси кај пациенти кои се на терапија со НСАИЛ, вклучувајќи ги и



COX-2 селективните НСАИЛ.

За време на две споредбени студии со плацебо, есомепразолот покажа подобро дејство во спречувањето на гастрични и дуоденални улкуси кај пациенти кои се на терапија со НСАИЛ (на возраст > 60 години и/или со претходна историја на улкус), вклучувајќи ги и COX-2 селективните НСАИЛ.

Педијатриска популација

Во една студија кај деца-пациенти кои боледуваат од ГЕРБ (на возраст <1 до 17 години) кои примаат долгорочна терапија со инхибитор на протонска пумпа, 61% од децата развиваат лесни облици на ECL клеточна хиперплазија без познато клиничкото значење и без развој на атрофичен гастритис или карциноидни тумори.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција и дистрибуција

Есомепразолот е нестабилен во кисела средина, па затоа се администрира перорално во облик на ентерички обложени гранули. *In vivo* претворањето во R-изомер е занемарливо. Апсорпцијата на есомепразолот е брза, со појава на максимално ниво во плазмата по приближно 1-2 часа по земањето на дозата. Апсолутната биорасположивост изнесува 64% по земање на единечна доза од 40 mg и се зголемува до 89% по повторена администрација, еднаш на ден. За есомепразолот од 20 mg вредностите кои одговараат се 50% и 68% соодветно. Волуменот на дистрибуција при рамнотежна состојба кај здрави лица е приближно 0.221 L/kg телесна тежина. Есомепразолот се врзува за плазматските протеини во висок процент од 97%.

Внесувањето на храна ја одложува и ја намалува апсорпцијата на есомепразол иако ова нема значајно влијание во однос на дејството на есомепразолот врз интрагастричниот ацицитет.

Биотрансформација и елиминација

Есомепразолот целосно се метаболизира преку цитохром P450 системот (CYP). Најголемиот дел од метаболизмот на есомепразол зависи од полиморфниот CYP2C19, одговорен за формирањето на хидрокси- и десметил метаболитите на есомепразол. Останатиот дел зависи од друг специфичен изоформ, CYP3A4, одговорен за формирањето на есомепразол сулфон, главниот метаболит во плазмата.

Долунаведените параметри се однесуваат претежно на фармакокинетските својства кај индивидуи со функционален CYP2C19, екстензивни метаболизери.

Вкупниот плазматски клиренс изнесува приближно 17 L/h по земање на единечна доза и околу 9 L/h по повторена администрација. Полу-животот на елиминација е приближно 1,3 часа по повтореното дозирање еднаш на ден. Фармакокинетиката на есомепразол е проучена во дози до 40 mg два пати на ден. Областа под кривата на плазматска концентрација/време (AUC) се зголемува по повторена администрација на есомепразол. Ова зголемување е дозно-зависно и доведува до повеќе од дозно-пропорционално зголемување на AUC по повторена администрација. Оваа зависност од времето и дозата се јавува како резултат на намалувањето на метаболизмот на прв премин (first pass) и на системскиот клиренс најверојатно предизвикано од инхибиција на CYP2C19 ензимот од страна на есомепразолот и/или неговиот сулфонски метаболит. Есомепразолот целосно се елиминира од плазмата, без тенденција за акумулација, при администрација еднаш дневно.

Главните метаболити на есомепразолот немаат никакво влијание врз секрецијата на гастричната киселина. Речиси 80% од пероралната доза на есомепразолот се екскретира во облик на метаболити во урината, а остатокот во фецесот. Во урината може да се најде помалку од 1% од почетното соединение.



Посебни популации на пациенти

Постари лица

Метаболизмот на есомепразол не е значајно променет кај постари лица (на возраст од 71-80 години).

По земање на единечна доза од 40 mg есомепразол, просечната област под кривата на плазматска концентрација/време (AUC) беше приближно 30% повисока кај жените отколку кај мажите. Не е утврдена разлика помеѓу половите при повторена администрација еднаш дневно. Овие наоди немаат влијание врз начинот на дозирање на есомепразолот.

Хепатални нарушувања

Метаболизмот на есомепразолот кај пациенти со блага до умерена дисфункција на црниот дроб може да биде нарушен. Стапката на метаболизирање е намалена кај пациентите со тешка дисфункција на црниот дроб, што резултира со удвојување на AUC кривата на есомепразолот. Затоа, кај пациентите со тешка дисфункција се препорачува максимална доза од 20 mg. Есомепразолот или неговите главни метаболити не покажуваат тенденција за акумулирање при еднаш дневно дозирање.

Ренални нарушувања

Не се изведени студии кај пациенти со намалена ренална функција. Бидејќи бубрезите се одговорни за екскреција на метаболитите на есомепразол но не и за елиминирање на матичното соединение, не се очекува промена на метаболизмот на есомепразолот кај пациенти со нарушена ренална функција.

Посебни популации на пациенти

На приближно $2,9 \pm 1,5\%$ од популацијата и недостасува функционален CYP2C19 ензим и тие се нарекуваат слаби метаболизатори. Кај овие лица метаболизмот на есомепразолот најверојатно е главно катализиран од страна на CYP3A4. По повторена администрација еднаш дневно на доза од 40 mg есомепразол, просечната AUC крива беше приближно 100% повисока кај слаби метаболизатори во споредба со лицата кои имаат функционален CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Просечните максимални концентрации во плазмата беа зголемени за приближно 60%.

Овие наоди немаат влијание врз начинот на дозирање на есомепразолот.

Педијатриска популација

Адолесценти на возраст од 12-18 години

По повторена администрација на 20 mg и 40 mg есомепразол вкупната изложеност (AUC) 9 времето за постигнување на максимална концентрација на лекот во плазмата (t_{max}) кај адолесценти на возраст од 12 до 18 години беше слично со она кај возрасните и за двете дози на есомепразол.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките студии не покажаа посебна опасност за луѓето земајќи ги во предвид конвенционалните студии за токсичност при повторена доза, генотоксичност и репродуктивна токсичност. Студиите за карциногеност изведени кај стаорци со рацемска мешавина покажаа гастрична ECL-клеточна хиперплазија и карциноиди. Овие гастрични ефекти кај стаорците се резултат на одржаната и нагласена хипергастринемија како резултат на намалено создавање на желудечна киселина и се забележуваат по долготраен третман на стаорците со инхибитори на гастрична секреција.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ



6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на капсулата (пелети):

шеќерни сфери (сахароза и пченкарен скроб)
повидон К30
натриум лаурилсулфат
поли (винил алкохол)
титаниум диоксид (E171)
макрогол
талк (E553b)
тежок магнезиум карбонат
полисорбат 80 (E433)
метакрилна киселина - етил акрилат кополимер (1:1) 30% дисперзија

Обвивка на капсулата:

желатин (E441)
титаниум диоксид (E171)
црвен железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Блистер пакување составено од OPA/Al/PE + DES филм/Al фолија

Не се потребни посебни услови за чување во однос на температурата.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

Блистер пакување составено од OPA/Al/PVC/Al фолија

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер пакување составено од ладно формирана OPA/Al/PE + DES филм/Al фолија: 14 и 28 тврди гастрорезистентни капсули, во кутија.

Блистер пакување составено од OPA/Al/PVC/Al фолија: 14 и 28 тврди гастрорезистентни капсули, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со законската регулатива.

Администрација преку гастрична туба

- Отворете ја капсулата и истурете ги пелетите во соодветен шприц и наполнете го шприцот со приближно 25 ml вода и околу 5 ml воздух.

За некои цевки, потребна е дисперзија во 50 ml вода со цел да се спречи пелетите да ја



- затнат тубата
2. Веднаш промешајте го шприцот за гранулите подеднакво да се дистрибуираат низ суспензијата.
 3. Задржете го шприцот со врвот нагоре и проверете дали е затнат.
 4. Во истата позиција, прицврстете го шприцот за тубата.
 5. Промешајте го шприцот и наместете го со врвот надолу. Веднаш инјектирајте 5 - 10 ml во тубата. Превртете го шприцот по инјектирањето и промешајте го (шприцот мора да се држи со врвот нагоре за да се избегне затнување).
 6. Повторно завртете го шприцот со врвот надолу и веднаш инјектирајте уште 5 - 10 ml во тубата. Повторете ја оваа постапка се додека не се испразни шприцот.
 7. Наполнете го шприцот со 25 ml вода и 5 ml воздух и повторете го 5-от чекор, во случај да е потребно да се измие некој заостанат седимент од шприцот. За некои туби, потребно е 50 ml вода.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

14 x 20 mg: 11-4585/4

28 x 20 mg: 11-4586/2

14 x 40 mg: 11-4587/4

28 x 40 mg: 11-4588/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 28.09.2010

Датум на последна обнова: 08.10.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

03/2024

