

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- Есомепразол Лек 20 mg гастрорезистентни таблети
- Есомепразол Лек 40 mg гастрорезистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Есомепразол Лек 20 mg гастрорезистентни таблети:
1 гастрорезистентна таблета содржи 20 mg есомепразол во форма на магнезиум дихидрат.

Есомепразол Лек 40 mg гастрорезистентни таблети:
1 гастрорезистентна таблета содржи 40 mg есомепразол во форма на магнезиум дихидрат.

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастрорезистентна таблета

Есомепразол Лек 20 mg:
Светло розева овална филм-обложена таблета

Есомепразол Лек 40 mg гастрорезистентни таблети:
Светло розева овална филм-обложена таблета со разделна линија на двете страни. Таблетата може да се подели на еквивалентни половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Есомепразол Лек 20 mg/40 mg гастрорезистентните таблети се индицирани за:

- Третман на гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD)
 - третман на ерозивен рефлуксен езофагитис,
 - долготраен третман на пациенти со заздравен езофагитис за превенција на релапси,
 - симптоматски третман на гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD).
- Во комбинација со соодветен антибактериски терапевтски режим за ерадикација на *Helicobacter pylori* и



- за заздравување на дуоденални улкуси кои се резултат на инфекција со *Helicobacter pylori*,
- превенција на релапси на пептички улкус кај пациенти со улкуси кои се резултат на инфекции со *Helicobacter pylori*.
- **Кај пациенти кај кои е потребна континуирана употреба на терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs)**
 - заздравување на гастрични улкуси кои се резултат на употреба на терапија со NSAIDs,
 - превенција на гастрични и дуоденални улкуси кои се резултат на употреба на NSAIDs кај пациенти со ризик.
- **Превенција на повторено крварење на пептични улкуси, како продолжување на интравенска терапија**
- **Третман на Zollinger-Ellison-ов синдром**

Адолесценти на 12 години и постари

Третман на гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD)

- третман на ерозивен рефлуксен езофагитис,
- долготраен третман на пациенти со заздравен езофагитис за превенција на релапси,
- симптоматски третман на гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD).

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

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни

Гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD)

Третман на ерозивен рефлуксен езофагитис

40 mg еднаш на ден во тек на 4 недели.

Доколку не се постигне соодветен ефект или симптомите се уште перзистираат, препорачливо е третманот да се продолжи за уште 4 недели.

Долготраен третман на пациенти со заздравен езофагитис со цел превенција на релапси

20 mg еднаш на ден.

Симптоматски третман на гастроезофагеална рефлуксна болест

Кај пациентите без езофагитис 20 mg еднаш на ден. Доколку не се постигне адекватна контрола на симптомите после 4 недели, потребно е пациентот додатно да се испита.

Откако ќе исчезнат симптомите на болеста, последователната контрола на симптомите може да се постигне со примена на есомепразол во доза од 20 mg

еднаш на ден. Кај возрасни, последователна контролата на симптомите може да се постигне и со примена на есомепразол во доза од 20 mg по потреба. Кај пациенти кои се на терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови, а се со ризик од развој на гастричен и дуоденален улкус, последователна симптоматска контрола со користење на лекот по потреба не се препорачува.

Во комбинација со соодветен антибактериски терапевтски режим за ерадикација на *Helicobacter pylori*
за заздравување на дуоденални улкуси кои се резултат на инфекција со *Helicobacter pylori* и

превенција на релапси на пептички улкус кај пациенти со улкуси кои се резултат на инфекции со *Helicobacter pylori*
20 mg есомепразол со 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин, сите по два пати на ден во тек на 7 дена.

Кај пациенти кај кои е потребна континуирана примена на терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs)
заздравување на гастрични улкуси кои се резултат на употреба на терапија со NSAIDs: вообичаената доза на есомепразол е 20 mg еднаш на ден.
Времетраењето на третманот изнесува 4-8 недели.

превенција на гастрични и дуоденални улкуси кои се резултат на употреба на NSAIDs кај пациенти со ризик: 20 mg еднаш на ден.

Превенција на повторено крварење на пептични улкуси, како продолжување на интравенска терапија
40 mg еднаш дневно во времетраење од 4 недели за превенција на повторено крварење на пептични улкуси, како продолжување на интравенска терапија.

Третман на Zollinger-Ellison-ов синдром

Препорачаната почетна доза на Есомепразол Лек е 40 mg два пати на ден. Потоа, дозата треба индивидуално да се прилагоди, а третманот да се продолжи додека е клинички индициран. Врз основа на расположивите клинички податоци, најголемиот број од пациентите се контролираат со дози помеѓу 80 и 160 mg на ден. Кај дозите повисоки од 80 mg на ден, дозата треба да се подели и да се даде два пати на ден.

Специјални популации

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Кај пациентите со лесно до умерено оштетена бубрежна функција не е потребно прилагодување на дозата на есомепразол. Поради лимитираните искуства кај пациенти со тешки бубрежни оштетувања, кај овие пациенти лекот треба со претпазливост да се применува (видете дел 5.2).

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Кај пациентите со лесно до умерено оштетена функција на црниот дроб не е потребно прилагодување на дозата на есомепразол. Кај пациенти со тешки оштетувања на функцијата на црниот дроб, максималната доза од 20 mg есомепразол не треба да се надмине (видете дел 5.2).



Постари пациенти

Кај постарите пациенти не е потребно прилагодување на дозата на есомепразол.

Педијатриска популација

Адолесценти на 12 години и постари

Третман на гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD)

- третман на ерозивен рефлуксен езофагитис
40 mg еднаш дневно во времетраење од 4 недели. Кај пациенти кои ефектот не е постигнат и имаат перзистентни симптоми, препорачливо е третманот да се продолжи за уште 4 недели.
- долготраен третман на пациенти со заздравен езофагитис за превенција на релапси
20 mg, еднаш дневно.
- симптоматски третман на гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD)
20 mg еднаш дневно кај пациенти без езофагитис. Доколку за 4 недели не се постигне контрола на симптомите, потребно е пациентот додатно да се испита. Откако ќе исчезнат симптомите на болеста, последователната контрола на симптомите може да се постигне со примена на есомепразол во доза од 20 mg еднаш на ден.

Третман на дуоденален улкус предизвикан од Helicobacter pylori

При избор на соодветната комбинација за терапија, во предвид треба да се земат официјалните национални, регионални и локални водичи за бактериска резистентност, времетраење на третманот (вообичаено 7 дена, понекогаш 14 дена) и соодветна употреба на антибактериски агенси. Третманот треба да биде надгледуван од доктор специјалист.

Препораките за дозирање се:

Тежина	Дозирање
30 - 40 kg	Комбинација од два антибиотици: Есомепразол Лек 20 mg гастро-резистентни таблети, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7.5 mg/kg телесна тежина, дадени заедно, два пати дневно, во времетраење од една недела.
> 40 kg	Комбинација од два антибиотици: Есомепразол Лек 20 mg гастро-резистентни таблети, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg, дадени заедно, два пати дневно, во времетраење од една недела.

Деца под 12 години

Бидејќи нема податоци, Есомепразол Лек не треба да се користи кај деца под 12 години.



Метод на администрација

Таблетите треба да се проголтаат цели со малку течност. Таблетите не треба да се џвакаат или гмечат. Кај пациентите со потешкотии во голтањето, таблетата може да се диспергира во половина чаша негазирана вода. Не треба да се користи друга течност бидејќи ентеричната обвивка може да се раствори. Промешајте додека таблетата не се распадне. Течноста со пелетите треба да се испие веднаш или во рок од 15 минути. После тоа, чашата се проплакнува со половина чаша вода и се пие. Пелетите не смеат да се џвакаат или гмечат.

Кај пациентите кои не можат да голтаат, таблетата може да се раствори во негазирана вода и да се администрира преку желудечна сонда. Важно е адекватноста на шприцот и сондата да бидат претходно внимателно проверени.

Инструкциите за подготовка и администрација се наведени во делот 6.6.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон есомепразол, субституирани бензимидазоли или било која друга составна компонента на лекот.

Есомепразол не треба да се администрира со нелфинавир (видете дел 4.5).

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Во случај на појава на било какви алармантни симптоми (на пр. значаен губиток на телесна тежина, рекурентни повраќања, дисфагија, хематемеза или мелена) и кога е присутен или суспектен гастричен улкус, треба да се исклучи присуство на малигнитет, бидејќи третманот со Есомепразол Лек може да ги маскира симптомите и да ја одложи дијагнозата.

Долготрајна употреба

Пациентите на долготраен третман (посебно оние подложени на третман подолг од 1 година) треба редовно да се следат.

Третман по потреба

Пациентите на повремен третман (третман по потреба) треба да се советуваат да го контактираат својот лекар во колку се појави промена на симптомите.

Ерадикација на *Helicobacter pylori*

Кога есомепразол се користи за ерадикација на *H. Pylori* треба да се земат во предвид можните интеракции со сите други компоненти на триплатната терапија. Кларитромицин е потентен инхибитор на CYP3A4, поради што треба да се земат во предвид контраиндикациите и интеракциите за кларитромицин кога се применува триплатна терапија кај пациенти кои истовремено примаат други лекови кои се метаболизираат преку CYP3A4 каков што е цисаприд.

Гастроинтестинални инфекции

Третманот со инхибитор на протонска пумпа може лесно да го зголеми



ризикот од гастроинтестинални инфекции како што се инфекции со *Salmonella* и *Campylobacter* (видете дел 5.1).

Апсорпција на витамин Б12

Како и сите лекови кои ги блокираат киселините, Есомепразол може да ја намали апсорпцијата на витаминот Б12 (цијанокобаламин) поради хипо- или ахлорхидрија. Ова треба да се има предвид кај пациенти кои се на долготрајна терапија, а имаат намалени резерви или присутни ризик фактори за намалена апсорпција на витамин Б12.

Хипомагнезимија

Биле пријавени тешки форми на хипомагнезимија кај пациенти кои примале инхибитори на протонска пумпа како што е есомепразол во период од 3 месеци и во повеќето случаи, до една година. Можна е појава на сериозни манифестации на хипомагнезимија како што се замор, тетанија (хиперексцитабилност на нервите и мускулите), делириум, конвулзии, зашеметеност и вентрикуларна аритмија, но овие симптоми може да се појават неприметно и да се занемарат.

Кај поголем број на пациенти состојбата се подобрила после прекин на третманот со инхибитори на протонска пумпа и надоместување на магнезиумот.

Здравствените работници треба периодично да вршат мерења на нивоата на магнезиум пред и за време на третманот со инхибитори на протонска пумпа, кај пациентите за кои се очекува да бидат на пролонгирана терапија, или се на комбинирана терапија со ППИ и дигоксин или лекови кои може да предизвикаат хипомагнезимија (на пр. диуретици).

Ризик од фрактури

Доколку се користат подолг временски период (> 1 година) и во големи дози, инхибиторите на протонската пумпа може благо да го зголемат ризикот од фрактури на колкот, зглобовите и `рбетот, претежно кај постарите лица или кај пациенти со други познати фактори на ризик. Студиите со набљудување укажуваат на тоа дека инхибиторите на протонската пумпа може да го зголемат вкупниот ризик од фрактури од 10-40%. Дел од ова зголемување може да се должи на други фактори на ризик. Пациентите со ризик од остеопороза треба да добијат заштита според сегашните клинички упатства и треба да примаат соодветна доза на витамин Д и калциум.

Субакутен кожен лупус еритематозис (СКЛЕ)

Терапијата со инхибитори на протонска пумпа е асоцирана со ретки случаи на појава на субакутен кожен лупус еритематозис (СКЛЕ). Доколку се појават лезии, особено на места изложени на сонце, придружени со атралгија, пациентот треба веднаш да побара медицинска помош, а лекарот да ја прекине терапијата со Есомепразол. Појава на СКЛЕ при терапија со еден инхибитор на протонска пумпа го зголемува ризикот за појава на СКЛЕ при терапија со друг инхибитор на протонска пумпа.

Комбинација со други лекови

Истовремената администрација на есомепразол со атазанавир не се препорачува (видете дел 4.5). Во колку сепак, комбинираната терапија на атазанавир со инхибитор на протонска пумпа не може да се избегне,



препорачлив е внимателен клинички мониторинг во комбинации со зголемување на дозата на атазанавир до 400 mg со 100 mg ритонавир; дозата на есомепразол од 20 mg не треба да се надмине.

Есомепразол е CYP2C19 инхибитор. При започнување или прекинување на терапијата со есомепразол, треба да се смета на потенцијалот за интеракции со лековите кои се метаболизираат преку CYP2C19. Регистрирана е интеракција помеѓу клопидогрел и есомепразол (видете дел 4.5). Клиничкото значење на оваа интеракција не е познато. Како предупредување, истовремената употреба на есомепразол и клопидогрел не треба да се препорачува.

Кога есомепразол се пропишува како повремени третман, треба да се смета на можните интеракции со другите лекови и флукутирачките плазматски концентрации на есомепразол (видете дел 4.5).

Интерференција со лабораториски тестови

Зголемено ниво на хромогранин А (CgA) може да влијае на резултатите во тестовите за невроендокрини тумори. За да се избегнат овие пречки, третманот со Есомепразол Лек треба да привремено да се прекине, најмалку пет дена пред мерењата на CgA (видете дел 5.1.). Доколку CgA и нивото на гастрин не се вратат на референтна вредност после првото мерење, мерењето треба да се повтори 14 дена после прекинување на терапијата со инхибитор на протонска пумпа.

Ексципиенси со познат ефект

Лекот содржи глукоза и сахароза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза, глукозо-галактозна малапсорпција или сахароза-изомалтоза инсуфициенција, не смеат да го употребуваат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Ефекти на есомепразол врз фармакокинетиката на други лекови

Лекови со рН зависна апсорпција

Намалениот интрагастричен ацидитет во текот на третманот со есомепразол може да ја зголеми или намали апсорпцијата на лековите чија апсорпција зависи од гастричниот ацидитет. Како и кај другите инхибитори на желудечната секреција или антациди, апсорпцијата на кетоконазол, итраконазол и ерлотиниб може да биде намалена, а апсорпцијата на дигоксин може да биде зголемена во текот на третманот со есомепразол. Истовремена терапија со омепразол (20 mg на ден) и дигоксин кај здрави субјекти покажала зголемување на биорасположивоста на дигоксин за 10% (до 30% кај два од десет субјекти). Труења со дигоксин биле ретко пријавени, сепак, потребна е претпазливост кога есомепразол се дава во високи дози кај постари пациенти. Кај овие пациенти треба интензивно да се надгледува терапевтскиот ефект на дигоксинот.

Протеаза инхибитори

За омепразол е покажано дека влегува во интеракција со некои протеаза инхибитори. Клиничкото значење и механизмот во позадината на овие



пријавени интеракции не се секогаш познати. Зголемениот гастричен pH во текот на третманот со омепразол може да ја промени апсорпцијата на протеаза инхибиторите. Другите можни интеракциони механизми се преку инхибиција на CYP2C19. За атазанавир и нелфинавир регистрирано е намалено серумско ниво кога биле давани истовремено со омепразол, поради што истовремената администрација не се препорачува.

Истовремената администрација на омепразол (40 mg еднаш на ден) со атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg кај здрави доброволци резултирала со последователно намалување на експозицијата на атазанавир (приближно 75% намалување на AUC, C_{max} и C_{min}). Зголемувањето на дозата на атазанавир до 400 mg не го компензираше влијанието на омепразол на експозицијата на атазанавир. Истовремената администрација на омепразол (20 mg qd) со атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg кај здрави доброволци резултирала со намалување на експозицијата на атазанавир за приближно 30% во споредба со експозицијата регистрирана со атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg qd без омепразол 20 mg qd. Истовремената администрација на омепразол (40 mg qd) ги намалила просечните вредности на AUC, C_{max} и C_{min} на нелфинавир за 36-39% и просечните вредности на AUC, C_{max} и C_{min} на активниот метаболит M8 за 75-92%. Поради сличните фармакодинамски ефекти и фармакокинетски карактеристики на омепразол и есомепразол, истовремена администрација на есомепразол и атазанавир не се препорачува (видете дел 4.4.), а истовремена употреба на есомепразол и нелфинавир е контраиндицирана (видете дел 4.3.).

За саквинавир (истовремено даден со ритонавир), регистрирано е зголемување на серумското ниво (80-100%) во текот на истовремената терапија со омепразол (40 mg qd). Третманот со омепразол во доза од 20 mg qd немал ефект на експозицијата на дарунавир (даден истовремено со ритонавир) и ампренавир (даден истовремено со ритонавир). Третманот со омепразол 20 mg qd немал ефект на експозицијата на ампренавир (даден истовремено со или без ритонавир). Третманот со омепразол 40 mg qd немал ефект на експозицијата на лопинавир (даден истовремено со ритонавир).

Лекови кои се метаболизираат преку CYP2C19

Есомепразол го инхибира ензимот CYP2C19, главниот ензим преку кој тој се метаболизира. Поради тоа, при истовремена апликација на есомепразол со други лекови кои се метаболизираат преку CYP2C19 ензимот како што се диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др. плазматските концентрации на овие лекови може да бидат зголемени, што налага прилагодување на нивната доза. Ова треба особено да се има во предвид кога есомепразол се користи како терапија по потреба.

Дијазепам

Истовремената администрација на 30 mg есомепразол резултирала со намалување на клиренсот на CYP2C19 субстратот на дијазепам за 45%.

Фенитоин

Истовремената администрација на 40 mg есомепразол резултирала со зголемување на плазматските концентрации на фенитоин за 13% кај епилептични пациенти. Препорачливо е да се мониторираат плазматските концентрации на фенитоин при започнување или прекинување на терапијата со есомепразол.



Вариконазол

Омепразол (40 mg на ден) ги зголемува вредностите на Cmax и AUC на вариконазол (CYP2C19 субстрат) за 15%, односно 41%.

Варфарин

Истовремената администрација на 40 mg есомепразол кај пациенти на терапија со варфарин во клиничките студии покажала дека коагулационото време било во рамките на прифатливиот опсег. Меѓутоа, постмаркетиншки, регистрирани се неколку изолирани случаи на клинички значајно зголемен INR при истовремен третман. Препорачлив е мониторинг при започнувањето и прекинувањето на терапијата со есомепразол кај пациенти кои се на терапија со варфарин или други кумарински деривати.

Цилостазол

Омепразол, како и есомепразол делуваат како инхибитори на CYP2C19. Омепразол, даден во доза од 40 mg кај здрави пациенти во cross-over студија, ги зголемил вредностите на Cmax и AUC на цилостазол за 18% и 26% соодветно, и еден од неговите активни метаболити за 29% и 69%.

Цисаприд

Кај здрави доброволци, истовремената администрација на 40 mg есомепразол резултирала со зголемување на вредностите на AUC за 32% и за 31% продолжен полуживот на елиминација, но не и сигнификантно зголемување на максималните плазматски концентрации на цисаприд. Лесно продолжениот QTc интервал регистриран по администрација само на цисаприд не бил додатно продолжен при администрација на цисаприд со есомепразол (видете дел 4.4).

Клопидогрел

Резултатите од студии кај здрави субјекти покажале дека фармакокинетската (PK)/фармакодинамска (PD) интеракција помеѓу клопидогрел (300 mg ударна доза проследена со 75 mg/ден) и есомепразол (40 mg перорално - дневна доза) резултира со намалување на изложеноста на активниот метаболит на клопидогрелот за 40% и намалување на максималната инхибиција (ADP индуцирана) на тромбоцитната агрегација за 14%.

Во студија со здрави доброволци каде клопидогрел бил администриран во фиксна дозна комбинација со есомепразол 20 mg + ASA 81 mg споредено со клопидогрел како единечна терапија, било докажано дека изложеноста на активниот метаболит на клопидогрел се намалува за скоро 40%.

Но максималните нивоа на инхибиција на тромбоцитната агрегација (ADP индуцирана) кај овие субјекти останале исти кај двете групи на доброволци.

Регистрирани се неповрзани податоци од обсервационите и клиничките студии во однос на клиничкото значење на PK/PD интеракцијата на големите кардиоваскуларни настани. Од безбедносни причини не се препорачува истовремена употреба на есомепразолот со клопидогрел.

Такролимус

Забележано е дека истовремената употреба на есомепразол со такролимус ги зголемува серумските нивоа на такролимусот. Потребно е мониторирање на концентрацијата на такролимус како и реналната функција (креатинин



клиренс), а доколку е потребно и прилагодување на дозата на такролимус.

Метотрекат

Забележано е дека кога се зема заедно со инхибитори на протонска пумпа, нивоата на метотрекат се зголемуваат кај некои пациенти. При високи дози на метотрекат треба да се земе во предвид можно намалување на дозата на есомепразол.

Лекови без клинички релевантна интеракција

Амоксицилин и кинидин

Есомепразол немал клинички значаен ефект на фармакокинетиката на амоксицилин или кинидин.

Напроксен или рофекоксиб

Во краткотрајните студии во кои е евалуирана истовремената администрација на есомепразол со напроксен или рофекоксиб, не е регистрирана никаква клинички значајна интеракција.

Ефекти на други лекови врз фармакокинетиката на есомепразол

Лекови кои ги инхибираат ензимите CYP2C19 и/или CYP3A4

Есомепразол се метаболизира преку CYP2C19 и CYP3A4 ензимите. Истовремената администрација на есомепразол и CYP3A4 инхибитори на пр. кларитромицин (500 mg два пати на ден) може да ја удвои експозицијата кон есомепразол. Истовремената администрација на есомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да резултира со повеќе од двојно зголемена експозиција на есомепразол.

CYP2C19 и CYP3A4 инхибиторот вориконазол ги зголемува вредностите на AUC на омепразол за 280%. Не е потребно прилагодување на дозата на есомепразол во овие ситуации. Меѓутоа, за прилагодување на дозата на есомепразол може да се размислува кај пациенти со тешки оштетувања на црниот дроб во колку е индициран долготраен третман.

Лекови кои ги индуцираат ензимите CYP2C19 и/или CYP3A4

Лекови за кои е познато дека ги индуцираат CYP2C19 и/или CYP3A4 (како што се рифампицин и кантарион) може да доведат до намалување на серумските нивоа на есомепразол преку зголемување на неговиот метаболизам.

Педијатриска популација

Студиите за интеракции се извршени само кај возрасни пациенти.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ЛАКТАЦИЈА

Бременост

За Есомепразол Лек клиничките податоци од експонирани бремености се недоволни. Со рацемската микстура, омепразол, податоците од голем број експонирани бремености не укажуваат на малформации ниту фетотоксични ефекти. Анималните студии со есомепразол не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на ембрионалниот/феталниот развој. Анималните студии со рацемската микстура не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста, породувањето или

постнаталниот развој. Потребна е претпазливост кога есомепразол се пропишува кај бремени жени. Мал број на податоци од бремени жени (помеѓу 300 и 1.000) не укажуваат на малформации или фето/неонатална токсичност на есомепразол.

Анималните студии не индицираат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете дел 5.3.).

Доење

Не е познато дали есомепразол се дистрибуира во хуманото млеко. Нема доволно податоци за ефектите на есомепразол врз новороденчиња. Есомепразол не треба да се користи за време на доење.

Плодност

Анималните студии со рацемска смеса омепазол, дадени перорално, не индицираат на ефекти во однос на плодноста.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Есомепразол има минорно влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Биле пријавени несакани ефекти како замаеност (помалку чести) и заматен вид (ретки) (видете дел 4.8). Доколку се појават овие несакани ефекти, пациентите не треба да возат или да управуваат со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Сумиран приказ на безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани ефекти во клиничките студии (како и од пост-маркетиншко следење) биле главоболка, абдоминална болка, дијареа и гадење. Безбедносниот профил е сличен за различни формулации, индикации, возрасна група и популација на пациенти. Не биле забележани несакани ефекти поврзани со дозата.

Табеларен приказ на несаканите ефекти

Во спроведените клинички студии како и во пост-маркетиншкиот период од програмата за есомепразол се идентификувани или биле суспектни следните несакани дејства за есомепразол, кои не се дозно-поврзани:

многу чести > 1/10;

чести $\geq 1/100$, < 1/10;

помалку чести $\geq 1/1000$, < 1/100;

ретки $\geq 1/10000$, < 1/1000;

многу ретки < 1/10000,

непозната честота – од постоечките податоци не може да се одреди честотата на појавување:



	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непозната честота
Хематолошки пореметувања и			леукопенија, тромбоцитопе	агранулоцитоза, панцитопенија	

пореметувања во лимфатичниот систем			нија		
Пореметувања на имунолошкиот систем			хиперсензитивни реакции на пр. треска, ангиоедем и анафилактички реакции/шок		
Метаболни и нутритивни пореметувања		периферни едеми	хипонатремија		хипомагнезимија (видете дел 4.4); тешка форма на хипомагнезимија може да биде поврзана со хипокалцемија. Хипомагнезимија исто така може да биде поврзана со хипокалемија
Психијатриски пореметувања		инсомнија.	агитација, конфузија, депресија	агресија, халуцинации	
Пореметувања на нервиот систем	главоболка	вртоглавица, парестезија, сомноленца	пореметување на вкусот		
Офталмолошки пореметувања			заматен вид		
Пореметувања во увото и ушниот лабиринт:		вертиго			
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања			bronхоспазам		
Гастроинтестинални пореметувања	абдоминална болка, констипација, дијареа, флатуленција, гадење и повраќање, бенигни полипи на стомакот	сува уста	стоматитис, гастроинтестинална кандидијаза		микроскопски колитис
Хепатобилијарни пореметувања		покачени вредности на ензимите на црн дроб	хепатитис со или без жолтица	хепатални оштетувања, енцефалопатија кај пациенти со претходно заболување на црниот дроб	
Пореметувања на		дерматитис,	алопеција,	еритема	субакутен кожен

кожата и поткожното ткиво		пруритис, исип, уртикарија	фотосензитивно ст	мултиформа, Stevens- Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза	лупус еритоматозис (видете дел 4.4)
Мускулоскелетни пореметувања и пореметувања во сврзното и коскеноото ткиво		фрактури на колкот, зглобовите или 'рбетен столб (видете дел 4.4)	артралгија, миалгија	мускулна слабост	
Ренални и уринарни пореметувања				интерстицијален нефритис, кај некои пациенти е пријавена и истовремена појава на ренална инсуфициенција	
Пореметувања во репродуктивниот систем и дојките				гинекомастија	
Општи пореметувања			замор, зголемено потење		

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.



4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Мали се искуствата со намерно предозирање со есомепразол. Симптомите опишани при предозирање со 280 mg се гастроинтестинални симптоми и слабост. Еднократни перорални дози на 80 mg есомепразол не предизивикале проблеми.

Третман

Специфичен антидот не постои. Есомепразол во голем процент се врзува за плазматските протеини, поради што слабо се отстранува од организмот со дијализа. Во случај на предозирање третманот е симптоматски и супортивен.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: лекови за третман на пептичен улцер и третман на гастроезофагеална рефлуксна болест (GORD); инхибитор на протонска пумпа.

АТС код: A02BC05

Есомепразол е S-изомер на омепразолот кој ја намалува желудечната секреција преку специфичен механизам на дејство. Тој е специфичен инхибитор на протонската пумпа во париеталните клетки. Двата изомери на омепразол (R и S изомерот) имаат слична фармакодинамска активност.

Механизам на дејство

Есомепразол е слаба база која се концентрира и конвертира во активна форма во високо киселата околина на секреторните каналикули во париеталните клетки, каде што го инхибира ензимот H^+K^+-ATP -аза-киселинска пумпа и ја инхибира базалната и стимулирана секреција на киселина.

Фармакодинамски ефекти

По перорална апликација на есомепразол во доза од 20 mg, односно 40 mg, почетокот на дејството на лекот се манифестира во тек на 1 час. По повеќекратна администрација на есомепразол во доза од 20 mg, еднаш на ден, во тек на пет последователни дена, просечната секреција на желудечна киселина по стимулацијата со пентагастрин се намалла за 90% 6-7 часа по последната апликација на есомепразол (петиот ден) .

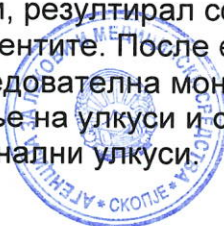
После пет дена перорална администрација на есомепразол во дози од 20 mg, односно 40 mg, интрагастричен pH повисок од 4 се одржувал 13 часа, односно 17 часа, кај пациенти со гастроезофагеална рефлуксна болест. Процентот на пациенти кај кои интрагастричниот pH се одржувал над 4 најмалку 8, 12 и 16 часа за есомепразол 20 mg изнесувал 76%, 54%, односно 24%. Соодветните вредности за есомепразол 40 mg изнесувале 97%, 92%, односно 56%.

Преку одредување на вредностите на AUC како сурогатен параметар за плазматските концентрации, покажана е поврзаност помеѓу инхибицијата на секреција на киселина и експозицијата.

Терапевтски ефекти на инхибиција на желудочната киселина

Заздравувањето на рефлуксниот езофагитис со есомепразол 40 mg е регистрирано кај приближно 78% од пациентите после 4 недели, односно после 93% после осум недели.

Едно неделниот третман со есомепразол 20 mg два пати на ден во комбинација со соодветни антибиотици, резултирал со ефикасна ерадикација на *H. Pylori* кај приближно 90% од пациентите. После ерадикационен третман од една недела нема потреба од последователна монотерапија со антисекреторни лекови за заздравување на улкуси и отстранување на симптомите кај некомплицирани дуоденални улкуси.



Во рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана клиничка студија, пациенти со ендоскопски потврдено крварење на пептичен улцер карактеризирано како Forrest Ia, Ib, IIa или IIb (9%, 43%, 38% и 10% соодветно) биле рандомизирани да примаат есомепразол раствор за инфузија (n=375) или плацебо (n=389). После ендоскопска хемостаза, пациентите примиле или 80 mg есомепразол како интравенска инфузија во времетраење од 30мин, проследена со инфузија 8 mg на час или плацебо во времетраење од 72 часа. После 72 часа, сите пациенти примиле перорално open-label 40 mg есомепразол за супресија на желудочна киселина во времетраење од 27 дена. Повторено крварење во наредните 3 дена било 5,9% кај групата која примала есомепразол, во споредба со 10,3% кај групата која примала плацебо. 30 дена после третманот повторно крварење кај групата која примала есомепразол била 7,7%, во споредба со групата која примала плацебо 13,6%.

Во текот на третманот со антисекреторни лекови нивото на серумски гастрин се зголемува како одговор на намалената секреција на киселина. Исто така нивото на CgA се зголемува како одговор на намалената секреција на киселина. Зголемено ниво на CgA може да влијае на резултатите во тестовите за невроендокрини тумори. Достапните публикувани податоци укажуваат на тоа дека инхибитори на протонска пумпа треба да се прекинат 5 дена до 2 недели пред мерењата за CgA. Ова е потребно за нивото на CgA, кое е зголемено поради третман со инхибитори на протонска пумпа, да се врати во нормала.

Зголемен број на ECL-клетки, најверојатно како резултат на зголеменото ниво на серумски гастрин е регистрирано кај деца и возрасни при долготраен третман со есомепразол. Овие податоци не се од клиничка важност.

Во текот на долготраен третман со антисекреторни лекови во некои случаи е регистрирана зголемена фреквенција на појава на желудечни glandularни цисти. Овие промени се физиолошка последица на изразената инхибиција на секрецијата на киселина и тие се бенигни и реверзибилни.

Намалениот гастричен ацидитет од разни причини, вклучувајќи и употреба на инхибитори на протонска пумпа, го зголемува бројот на гастрични бактерии нормално присутни во гастроинтестиналниот тракт. Третманот со инхибитори на протонска пумпа може сигнификантно да го зголеми ризикот од гастроинтестинални инфекции како што се инфекции со *Salmonella* и *Campylobacter* и кај хоспитализирани пациенти, веројатно и *Clostridium difficile*.

Клиничка ефикасност

Во две студии со ранитидин како активен компаратор, Есомепразол Лек манифестирал подобар ефект во однос на заздравувањето на гастрични улкуси кај пациенти кои примале NSAIDs, вклучувајќи COX-2 селективни NSAIDs.

Во две студии со плацебо како компаратор, Есомепразол Лек покажал подобар ефект во превенцијата на гастрични и дуоденални улкуси кај пациенти кои употребуваат NSAIDs (возраст > 60 и/или со претходен улкус), вклучувајќи COX-2 селективни NSAIDs.

Педијатриска популација

Во студии кај педијатриски GORD пациенти (<1 до 17 години) кои долготрајно примале инхибитори на протонска пумпа, 61% од децата развиле мал степен на ECL хиперплазија без позната клиничка значајност и без развој на атрофични, гастрични или канцерогени тумори.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Есомепразол е лабилен во кисела средина, поради што треба да се администрира во формулација која е отпорна на дејството на желудечна киселина. *In vivo* конверзијата во Р-изомер е незначителна. Апсорпцијата на есомепразол од гастроинтестиналниот тракт е брза, при што максималните плазматски концентрации се постигнуваат 1-2 часа по апликацијата на лекот. Апсолутната биолошка расположивост на есомепразол изнесува 64% по негова еднократна апликација во доза од 40 mg, а се зголемува до 89% по негова повеќекратна апликација од еднаш на ден. Соодветните вредности на апсолутната биолошка расположивост на есомепразол при негова апликација во доза од 20 mg изнесуваат 50%, односно 68%.

Присуството на храна ја одложува и намалува апсорпцијата на есомепразолот иако истото нема сигнификантно значење за ефектот на есомепразол на интрагастричниот ацидитет.

Дистрибуција

Привидниот волумен на дистрибуција на есомепразол во “steady-state” состојба кај здрави доброволци изнесува приближно 0.22 L/kg телесна тежина. Есомепразол во 97% се врзува за плазматските протеини.

Метаболизам

Есомепразол екстензивно и комплетно се метаболизира преку цитохром P450 системот (CYP). Во најголем дел метаболизмот на есомепразол е зависен од полиморфниот CYP2C19, кој е одговорен за формирањето на хидрокси- и десметил метаболитите на есомепразол. Преостанатиот дел зависи од другата специфична изоформа CYP3A4, која е одговорна за формирањето на есомепразол сулфон - главен плазматски метаболит.

Елиминација

Параметрите прикажани подолу главно се однесуваат на фармакокинетиката кај лица со функционален CYP2C19 ензим, екстензивни метаболизери.

Тоталниот плазматски клиренс на есомепразол изнесува приближно 17 L/h по негова еднократна доза, односно околу 9 L/h по негова повеќекратна администрација. Плазматскиот полуживот на елиминација на есомепразол по негова повеќекратна администрација од еднаш на ден изнесува околу 1.3 часа. Есомепразолот комплетно се елимира од плазмата помеѓу апликацијата на дозите, без тенденција за акумулација во текот на едно-дневната администрација.

Главните метаболити на есомепразол немаат ефекти на секрецијата на желудечна киселина.

Приближно 80% од перорално аплицираната доза на есомепразол се екскретира во форма на метаболити преку урината, а преостанатиот дел преку фецесот. Помалку од 1% од аплицираниот есомепразол се елиминира



како непромент преку урината.

Линеарност/не-линеарност

Фармакокинетиката на есомепразол е испитувана при негова администрација во дози до 40 mg два пати на ден.

Вредностите на површината под крива (AUC) на есомепразол се зголемуваат при негова повеќекратна администрација. Ова зголемување е дозно-зависно и резултира со нелинеарна поврзаност помеѓу дозата и AUC по повеќекратна администрација. Ваквиот ефект е резултат на намалениот фирст-пасс метаболизам и системски клиренс како резултат на инхибицијата на CYP2C19 ензимот од страна на есомепразол и/или неговиот сулфонски метаболит.

Специфични популации на пациенти

Лоши метаболизери

Приближно $2.9 \pm 1.5\%$ од популацијата има недостаток од функционален CYP2C19 ензим и се така наречени спори метаболизери. Кај овие лица метаболизмот на есомепразол најверојатно се одвива преку CYP3A4. После повеќекратни администрации на есомепразол 40 mg еднаш на ден, просечните вредности на AUC биле за 100% повисоки кај спорите метаболизери во однос на лицата кои имале функционален CYP2C19 (екстензивни етаболизери). Просечните максимални плазматски концентрации биле зголемени за приближно 60%. Овие наоди немаат значење за режимот на дозирање на есомепразол.

Постари лица

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

Пол

По еднократна доза на 40 mg есомепразол просечните вредности на AUC биле за приближно 30% повисоки кај жените во однос на мажите. Не се регистрирани полово-специфични разлики при повеќекратно дозирање од еднаш на ден на есомепразол. Овие наоди немаат значење за режимот на дозирање на есомепразол.

Оштетување на црниот дроб

Метаболизмот на есомепразол кај пациенти со блага до умерена дисфункција на црниот дроб може да биде оштетен. Метаболизмот на есомепразол е намален кај пациенти со тешка дисфункција на црниот дроб, што резултира со двојно зголемување на вредностите на AUC на есомепразол. Поради тоа, кај овие пациентите дозата од 20 mg на ден есомепразол не треба да се надмине. Есомепразол и неговите главни метаболити не покажуваат тенденција за акумулација при дозирање од еднаш на ден.

Оштетување на бубрезите

Не се изведени студии кај пациенти со намалена бубрежна функција. Бидејќи бубрезите се одговорни за екскрецијата на метаболитите на есомепразол но не и за екскреција на самиот есомепразол, не се очекува метаболизмот на есомепразол да биде променет кај пациентите со оштетена бубрежна функција.

Педијатриска популација



Адолесценти 12-18 години:

После повеќекратна администрација на есомепразол во дози од 20 и 40 mg, вкупната експозиција (AUC) и времето до постигнување на максималните плазматски концентрации на лекот (T_{max}) кај деца на возраст од 12 до 18 години биле слични на оние кај возрасните.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Резултатите од претклиничките испитувања за утврдување на безбедноста на лекот, базирани на конвенционални студии за испитување на токсичност по повеќекратна администрација, генотоксичност и токсичност врз процесот на репродукција не покажале некоја специфична опасност за хуманата популација.

Канцерогените студии изведени кај стаорци со рацемска мешавина покажале гастрична ECL-целуларна хиперплазија и карциноиди. Овие гастрични ефекти кај стаорците се резултат на продолжената и изразена хипергастринемија, како секундарен ефект на намалената продукција на желудочна киселина и се регистрирани по долготраен третман на стаорците со инхибитори на желудечната секреција на киселина.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

Сахароза

Пченкарен скроб

Течна глукоза

Хидроксипропил целулоза

Повидон

Талк

Титаниум диоксид (E171)

Кополимер на метакрилна киселина и етил акрилат (1:1)

Глицерол моностеарат

Пропилен гликол

Стеаринска киселина

Полисорбат 80

Симетикон



Микрокристална целулоза
Макрогол 6000
Кросповидон
Колоидна анхидридна силика
Магнезиум стеарат

Обвивка на таблетата

Хипромелоза
Макрогол 6000
Титаниум диоксид (E171)
Талк
Железо оксид, црвен (E172)

Само за Есомепразол Лек 20 mg: железо оксид, жолт (E 172).

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

/

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

2 години

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот се чува на температура до 25°C.
Лекот се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Alu /Alu блистери со 28 гастрорезистентни таблети/картонска кутија

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА/ ПАКУВАЊЕ

Администрација преку желудечна сонда

1. Ставете ја таблетата во соодветен шприц и наполнете го шприцот со приближно 25 ml вода и приближно 5 ml воздух. За некои сонди потребна е дисперзија во 50 ml вода за да се превенира запушување на сондата од пелетите.
2. Веднаш промешајте го шприцот во тек на приближно 2 минути за да се распадне таблетата.
3. Држете го шприцот со врвот нагоре и проверете врвот да не е запушен.



4. Прикачете го шприцот за сондата одржувајќи ја претходната позиција на шприцот.
5. Промешајте го шприцот и сменете ја неговата позицијата со врвот надолу. Веднаш инјектирајте 5-10 ml во сондата. Превртете го шприцот по инјектирањето и промешајте (шприцот мора да се држи со врвот нагоре за да се избегне запушување на врвот).
6. Свртете го шприцот со врвот надолу и веднаш инјектирајте други 5-10 ml во сондата. Повторувајте ја процедурата додека шприцот не се испразни.
7. Наполнете го шприцот со 25 ml вода и 5 ml воздух и повторете ја постапката 5 во колку е потребно да исперете заостанат седимент во шприцот. За некои сонди се потребни 50 ml вода.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Есомепразол Лек 20 mg: 11-4358/4

Есомепразол Лек 40 mg: 11-4359/2

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2019 година

