

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- Есомепразол Лек 40 mg прашок за раствор за инјектирање/инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 40 mg есомепразол (во форма на натриумова сол).

Медицинскиот производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една вијала, практично "без натриум".

Помошните состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање/инфузија
Бел до беличест лиофилизиран прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Есомепразол Лек 40 mg прашок за раствор за инјектирање/инфузија индициран е за:

- **гастричен антисекреторен третман кога пероралниот начин на администрација не е можен како што е:**
 - Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) кај пациенти со езофагитис и/или тешки симптоми на рефлукс.
 - За заздравување на гастрични улкуси кои се резултат на употреба на терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIDs).
 - Превенција на гастрични и дуоденални улкуси кои се резултат на употреба на NSAIDs кај пациенти со ризик.
- **Превенција на повторно крварење по терапевска ендоскопија за акутни гастрични крварења или дуоденални улкуси.**

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Гастричен антисекреторен третман кога пероралниот начин на администрација не е можен

Пациентите кои не можат да го примаат лекот перорално, можат да бидат третирани парентерално со 20-40 mg еднаш на ден. Пациентите со рефлуксен езофагитис треба да бидат третирани со 40 mg еднаш на ден. Пациентите кои



се третираат симптоматски за рефлуксна болест треба да примаат 20 mg еднаш на ден. За заздравување на желудечен улкус кој е резултат на употреба на NSAIDs вообичаената доза е 20 mg еднаш на ден. За превенција на желудечни и дуоденални улкуси кои се резултат на употреба на NSAIDs, пациентите со ризик треба да примаат 20 mg еднаш на ден. Обично и.в. третманот е краткотраен и се заменува со перорален третман колку што е можно побрзо.

Превенција на повторно крварење по терапевска ендоскопија за акутни гастрични крварења или дуоденални улкуси

После терапевска ендоскопија за акутни гастрични крварења или дуоденални улцери, треба да се администрираат 80 mg како болус инфузија во тек на 30 минути, проследено со интравенска инфузија од 8 mg/h дадена во тек на 3 дена (72 часа)

Парентералниот третман треба да биде следен со перорална терапија за супресија на ацидитет.

Начин на администрација

Инјекции

40 mg доза

Реконституираниот раствор треба да се даде во форма на интравенска инјекција во период од најмалку 3 минути.

20 mg доза

Половина од реконституираниот раствор треба да се даде во форма на интравенска инјекција во период од најмалку 3 минути. Неупотребениот раствор треба да се фрли.

Инфузија

40 mg доза

Реконституираниот раствор треба да се даде во форма на интравенска инфузија во период од 10-30 минути.

20 mg доза

Половина од реконституираниот раствор треба да се даде во форма на интравенска инфузија во период од 10-30 минути. Неупотребениот раствор треба да се фрли.

80 mg болус доза

Реконституираниот раствор треба да се даде во форма на континуирана интравенска инфузија во период од 30 минути.

8 mg/h доза

Реконституираниот раствор треба да се даде во форма на континуирана интравенска инфузија во период од 71,5 часа (пресметана брзина на инфузија од 8 mg/h. Видете дел 6.3 за рокот на употреба на реконституираниот раствор).

Деца и адолесценти

Есомепразол Лек и.в. не треба да се користи кај деца бидејќи нема расположиви податоци за употреба на лекот кај оваа возрасна популација.



Пациенти со оштетена бубрежна функција

Кај пациентите со лесно 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

ГЕРБ: 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 лек и.в. не треба да се надмине (Видете дел 5.2).

Крварење од улцери: 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, после иницијалната болус доза од 80 mg на Есомепразол Лек за инфузија, може да биде доволна континуирана интравенска инфузија во доза од 4 mg/h во тек на 71,5 часа (Видете дел 5.2).

Постари пациенти

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

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната супстанца есомепразол, субституирани бензимидазоли или било која друга составна компонента на лекот. Есомепразол не треба да се администрира истовремено со нелфинавир (Видете дел 4.5).

4.4 ПОСЕБНИ 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) кога е присутен или суспектен гастричен улкус, треба да се исклучи присуство на малигнитет, бидејќи третманот со Есомепразол Лек и.в. може да ги маскира симптомите и да ја одложи дијагнозата.

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).

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 омепразол (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.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Ефекти на есомепразол врз фармакокинетиката на други лекови

Лекови со рН зависна апсорбција

Намалениот интрагастричен ацидитет во текот на третманот со есомепразол може да ја зголеми или намали апсорбцијата на лековите чија апсорбција зависи од гастричниот ацидитет. Како и кај другите инхибитори на желудечната секреција или антациди, апсорбцијата на кетоназол и итраконазол може да биде намалена во текот на третманот со есомепразол.

За омепазол е покажано дека влегува во интеракција со некои протеаза инхибитори. Клиничкото значење и механизмот во позадината на овие пријавени интеракции не е секогаш познато. Зголемуениот гастричен рН во текот на третманот со омепазол може да ја промени апсорбцијата 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 омепазол, поради што истовремената администрација не се препорачува.

Истовремената администрација на омепазол (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 компензирало влијанието на омепазол на експозицијата на атазанавир. Истовремената администрација на омепазол (20 mg еднаш на ден) 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 омепазол 20 mg qd.

Истовремената администрација на омепазол (40 mg qd) ги намалиле 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%.

За саквинавир (истовремено даден со ритонавир), регистрирано е зголемување на серумското ниво (80-100%) во текот на истовремената терапија со омепазол (40 mg qd). Третманот со омепазол во доза од 20 mg qd немал ефект на експозицијата на дарунавир (даден истовремено со ритонавир). Третманот со омепазол 40 mg qd немал ефект на експозицијата на апренавир (даден истовремено со или без ритонавир). Третманот со омепазол 40 mg qd немал ефект на експозицијата на лопинавир (даден истовремено со ритонавир). Поради сличните фармакодинамски ефекти и фармакокинетски карактеристики на омерпазол и есомепразол, истовремената администрација на есомепразол и атазановир не се препорачува, а истовремената администрација на есомепразол и нелфинавир е контраиндицирана.

Во вкрстена клиничка студија, клопидогрел (300 mg ударна доза, проследена со 75 mg/ден) сам и со омепазол (80 mg во исто време со клопидогрел) биле администрирани во тек на 5 дена. Експозицијата на активниот метаболит на клопидогрел била намалена за 46% (Ден 1) и 42% (Ден 5) кога клопидогрел и омепазол биле администрирани заедно. Просечната инхибиција на



тромбоцитната агрегација (IPA) била намалена за 47% (24 часа) и 30% (Ден 5) кога клопидогрел и омепразол биле заедно администрирани. Во друга студија е покажано дека администрацијата на клопидогрел и омепразол во различно време не ја превенирало оваа интеракција, која најверојатно се остварува преку инхибиторниот ефект на омепразол на CYP2C19. Неконзистентни податоци, во однос на клиничкото значење на оваа PK/PD интеракција на големите кардиоваскуларни настани, се регистрирани од обсервационите и клиничките студии.

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.

Истовремената администрација на 30 mg есомепразол резултирала со намалување на клиренсот на CYP2C19 субстратот на диазепам за 35%. 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. Омепразол (40 mg на ден) ги зголемува вредностите на C_{max} и AUC на вориконазол (CYP2C19 субстрат) за 15%, односно 41%.

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.

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).

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

Не се спроведени *in vivo* интеракциони студии со високи дози и.в. режим (80 mg+8 mg/h). Ефектот на есомепразол на лековите кои се метаболизираат преку CYP2C19 може да биде поизразен во текот на тој режим, а пациентите треба внимателно да се мониторираат за несакани ефекти, во текот на 3-дневниот и.в.терапевтски период.

Ефекти на други лекови врз фармакокинетиката на есомепразол



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 омеппразол за 280%. Не е потребно прилагодување на дозата 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.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТА И ДОЕЊЕТО

Бременост

За есомепразол клиничките податоци од експонирани бремености се ограничени. 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 Лек и.в. се пропишува кај бремени жени.

Доење

Не е познато дали и во која количина есомепразол се дистрибуира во хуманото млеко. Поради тоа, кај мајките кои дојат не треба да се користи Есомепразол Лек и.в.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Нема податоци дека лекот може да влијае врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во спроведените клинички студии од програмата за есомепразол се идентификувани или биле суспектни следните несакани дејства за есомепразол администриран перорално или интравенски, како и во пост-маркетиншкиот период кога лекот е администриран перорално. Реакциите се класифицирани согласно следните фреквенции: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$), не познато (од постоечките податоци не може да се одреди честотата на појавување):

Хематолошки пореметувања и пореметувања во лимфатичниот систем:

Ретки: леукопенија, тромбоцитопенија.

Многу ретки: агранулоцитоза, панцитопенија.

Пореметувања во имунолошкиот систем:

Ретки: хиперсензитивни реакции на пр. треска, ангиоедем и анафилактички реакции/шок.

Метаболни и нутритивни пореметувања:



Помалку чести: периферни едеми.

Ретки: хипонатремија.

Многу ретки: хипомагнеземија

Психијатриски пореметувања:

Помалку чести: инсомнија.

Ретки: агитација, конфузија, депресија.

Многу ретки: агресивност, халуцинации.

Пореметувања на нервниот систем:

Чести: главоболка.

Помалку чести: замаеност, парестезии, сомноленција.

Ретки: пореметен вкус.

Офталмолошки пореметувања:

Ретки: замаглен вид.

Пореметувања во увото и ушниот лабиринт:

Помалку чести: вртоглавица.

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања:

Ретки: бронхоспазам.

Гастроинтестинални пореметувања:

Чести: стомачна болка, опстипација, дијареа, флатуленција, гадење/повраќање.

Помалку чести: сува уста.

Ретки: стоматитис, гастроинтестинална кандидијаза.

Хепатобилијарни пореметувања:

Помалку чести: зголемени хепатални ензими.

Ретки: хепатитис со или без жолтица.

Многу ретки: хепатална инсуфициенција, енцефалопатија кај пациенти со претходно заболување на црниот дроб.

Кожа и поткожно ткивни пореметувања:

Чести: реакции на местото на администрација*

Помалку чести: дерматитис, пруритус, раш, уртикарија.

Ретки: алопеција, фотосензитивност.

Многу ретки: мултиформен еритем, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (TEN).

Мускулоскелетни пореметувања и пореметувања во сврзното и коскено то ткиво:

Ретки: артралгија, миалгија.

Многу ретки: мускулна слабост.

Ренални и уринарни пореметувања:

Многу ретки: интерстицијален нефритис.

Пореметувања во репродуктивниот систем и дојките:

Многу ретки: гинекомастија.



Општи пореметувања:

Ретки: замор, зголемено потење.

*Реакциите на местото на администрација главно се регистрирани во студијата со високо-дозажна експозиција во тек на 3 дена (72 часа). Видете дел 5.3.

Иреверзибилни визуелни нарушувања се регистрирани во изолирани случаи кај критично болни пациенти кои примале омепразол (рацемат) во форма на интравенска инјекција, посебно во високи дози, но каузалната поврзаност не можела да биде потврдена.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Мали се искуствата со масивно предозирање со есомепразол. Симптомите опишани при предозирање со 280 mg се гастроинтестинални симптоми и слабост. Еднократни перорални дози на 80 mg есомепразол и интравенски дози од 308 mg есомепразол во тек на 24 часа не предизвикале проблеми. 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 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Инхибитор на протонска пумпа

АТС код: A02B C05

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.

Место и 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.

Ефекти на желудечната секреција на киселина

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. Ефектот бил сличен независно од тоа дали есомепразол се администрирал перорално или интравенски.

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

Во текот на интравенската администрација на 80 mg есомепразол како болус инфузија во тек на 30 минути, проследено со континуирана интравенска инфузија на 8 mg/h за 23.5 часа, интрагастричен pH над 4 и pH над 6 е



одржуван просечно 21 час, односно 11-13 часа, во тек на 24 часа кај здрави доброволци.

Тераписки ефекти на инхибицијата на киселината

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

Во рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија, пациентите со крварење од ендоскопски потврден пептички улкус карактеризирано како Forrest Ia, Ib, IIa или IIb (9%, 43%, 38% односно 10%) биле рандомизирани да примаат есомепразол раствор за инфузија (n=375) или плацебо (n=389). После ендоскопската хемостаза, пациентите примале или 80 mg есомепразол како интравенска инфузија во тек на 30 минути проследена со континуирана инфузија на 8 mg на час или плацебо во тек на 72 часа. После иницијалниот 72 часовен период, сите пациенти во отворената фаза од студијата примале 40 mg перорално есомепразол во тек на 27 дена за супресија на желудечната киселина. Појавата на повторни крварења во рамките на три ден изнесувала 5.9% во групата која примала есомепразол во споредба со 10.3% во плацебо групата. После 30 дена од третманот, појавата на повторно крварење во есомепразол групата во однос на плацебо групата изнесувала 7.7% vs 13.6%.

Други ефекти поврзани со инхибицијата на секреција на киселина

Во текот на третманот со антисекреторни лекови нивото на серумски гастрин се зголемува како одговор на намалената секреција на киселина.

Зголемен број на ECL-клетки, најверојатно како резултат на зголеменото ниво на серумски гастрин е регистрирано кај некои пациенти при долготраен третман со есомепразол.

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*.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

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 и елиминација

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.

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.

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.

Есомепразолот комплетно се елимира од плазмата помеѓу апликацијата на дозите, без тенденција за акумулација во текот на едно-дневната администрација.

После повторувани дози од 40 mg администрирани во форма на интравенска инјекција, просечните максимални плазматски концентрации изнесуваат приближно 13.6 микромоли/L. Просечните максимални плазматски концентрации по соодветни перорални дози изнесуваат приближно 4.6 микромоли/L. Мало зголемување (од приближно 30%) може да се види во вкупната експозиција по интравенска администрација во споредба со пероралната администрација. Постои дозно-линеарно зголемување на вкупната експозиција по интравенска администрација на есомепразол како 30-минутна инфузија (40 mg, 80 mg или 120 mg) проследено со континуирана инфузија (4 mg/h или 8 mg/h) во тек на 23.5 часа.

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.

Специфични популации на пациенти

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 метаболизери). Просечните максимални плазматски концентрации биле зголемени за приближно 60%. Слични разлики се регистрирани и за интравенската администрација на есомепразол. Овие наоди немаат значење за режимот на дозирање на есомепразол.



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

По еднократна перорална 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. Слични разлики се регистрирани и за интравенската администрација на есомепразол. Овие наоди немаат значење за режимот на дозирање на есомепразол.

Оштетена функција на органи

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. За пациентите со улцери кои крварат и имаат тешки хепатални оштетувања, после почетната болус доза од 80 mg, максимална доза на континуираната интравенска инфузија од 4 mg/h за 71.5 часа може да биде доволна. Есомепразол и неговите главни метаболити не покажуваат тенденција за акумулација при дозирање од еднаш на ден.

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.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Резултатите од претклиничките испитувања за утврдување на безбедноста на лекот, базирани на конвенционални студии за испитување на токсичност по повеќекратна администрација, ембрио-фетална токсичност и мутагеност 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. Во не-клиничката развојна програма на интравенската формулација на есомепразол не се регистрирани податоци за вазо-иритација, но благи инфламаторни реакции на местото на инјектирање по субкутано (паравенозна) инјектирање се регистрирани. Видете дел 4.8

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Динатриум едетат

Натриум хидроксид (за прилагодување на pH).

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ



Лекот не треба да се меша со други медицински производи освен со оние наведени во делот 6.6

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

Прашок за раствор за инфузија: 2 години

Рок на употреба по реконституција: хемиската и физичката стабилност е потврдена во тек на 12 часа на температура до 25°C заштитен од светлина, како и 24 часа кога се чува на 5°C±3°C заштитен од светлина.

Од микробиолошка гледна точка, препаратот треба веднаш да се искористи. Ако не се искористи веднаш, времето на чување и условите на чување на припремениот раствор се одговорност на корисникот и нормално не треба да бидат подолги од 24 часа на температура од 5°C±3°C, освен ако реконституцијата/дилуцијата не се изведува во контролирани и асептични услови.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот се чува на температура до 30°C. Да се чува во оригиналното пакување заради заштита од светлина.

За условите на чување на реконституираниот медицински производ видете дел 6.3.

Лекот се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Кутија со 1 вијала (5 ml стаклена вијала со затворац и алуминиумско/полипропиленско капаче.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА/ ПАКУВАЊЕ

Реконституираниот раствор треба визуелно да се провери за евентуално присуство на партикули и дисколорација пред администрацијата. Треба да се користат само бистри раствори. Само за еднократна употреба. Кога се администрира 20 mg доза треба да се користи само половина од реконституираниот раствор. Неискористениот раствор треба да се фрли.

Инјекции

Растворот за инјектирање се припрема со додавање на 5 ml 0,9% раствор на натриум хлорид за интравенска употреба во вијалата со есомепразол. Реконституираниот раствор за инјектирање е бистар и безбоен.

Инфузија



Растворот за инфузија се припрема со растворање на содржината на една вијала со есомепразол во 100 ml 0,9% натриум хлорид за интравенска употреба.

Реконституираниот раствор за инјектирање е бистар и безбоен.

Инфузија 80 mg

Растворот за инфузија се припрема со растворање на содржината од две вијали есомепразол 40 mg во 100 ml 0.9% натриум хлорид за интравенска употреба.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков б.б., Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември 2011 година

