

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Еманера – Еманера тврди гастрорезистентни капсули 20 mg

Еманера – Еманера тврди гастрорезистентни капсули 40 mg

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еманера гастрорезистентни капсули од 20 mg

Секоја тврда гастрорезистентна капсула, содржи 21,688 mg есомепразол магнезиум дихидрат (еквивалентен на 20mg есомепразол или 20,645mg есомепразол магнезиум).

Еманера гастрорезистентни капсули од 40 mg

Секоја тврда гастрорезистентна капсула, содржи 43,376 mg есомепразол магнезиум дихидрат (еквивалентен на 40 mg есомепразол или 41,29mg есомепразол магнезиум).

Експципиенс:

|          | гастрорезистентни капсули од 20 mg | гастрорезистентни капсули од 40 mg |
|----------|------------------------------------|------------------------------------|
| сахароза | 28,464–32,556 mg                   | 56,928–65,111 mg                   |

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда гастрорезистентна капсула.

20 mg:

Телото и капачето на капсулата имаат бледо розеникава боја. Капсулите содржат бели до скоро бели пелети.

40 mg:

Телото и капачето на капсулата имаат розеникава боја. Капсулите содржат бели до скоро бели пелети.

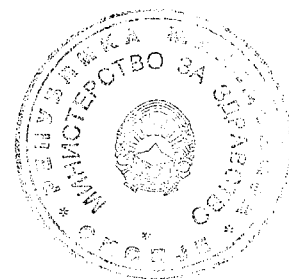
### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Капсулите Еманера се индицирани за третман на:

**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.



|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

- Симптоматска терапија на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).

**Во комбинација со соодветен антибиотски тераписки режим за ерадикација на *Helicobacter pylori*:**

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

**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 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.**

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

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

За пациентите кои имаат потешкотии при голтање, капсулите може да се отворат и пелетите да се помешаат со половина чаша обична (негазирана) вода. Не смеат да се употребуваат други течности бидејќи може да се разгради ентеричната обвивка. Течноста со пелетите треба да се испие веднаш или во период од 30 минути по иготвувањето. Потоа, чашата треба да се наполни до половина со вода за да се промие и потоа 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 помешаат во негазирана вода и да се администрираат преку гастрична туба. Многу е значајно внимателно да се провери соодветноста на одбраниот шприц и тубата. За подготовка и администрација, прочитајте во точка 6.6.

**Возрасни и адолесценти од 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 езофагит 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.
- *Симптоматски третман 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 натамошно иследување 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

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

еднаш дневно. Кај пациентите кај кои постои ризик за развој на гастрични и дуоденални улкуси, а кои се на терапија со НСАИЛ, не се препорачува контрола на симптомите со третман по потреба.

#### Возрасни:

**Во комбинација со соодветен антибиотски режим заради ерадикација на *Helicobacter pylori*:**

- Лекување на со *Helicobacter pylori* асоциран дуоденален улкус.
  - Превенција на релапс на пептичен улкус кај пациенти со *Helicobacter pylori* асоцирани улкуси.
- 20 mg Еманера со 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин, сите се земаат два пати дневно во период од 7 дена.

**Пациенти кои имаат потреба од континуирана терапија со НСАИЛ:**

- Лекување на гастрични улкуси асоцирани со употреба на НСАИЛ.
  - Превенција на гастрични и дуоденални улкуси предизвикани од употреба на НСАИЛ кај ризични пациенти.
- Вообичаена доза е 20 mg, еднаш дневно. Терапијата трае 4-8 недели.
- 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 изнесува 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 езомепразол дневно. При давање на дози повисоки од 80 mg дневно, се препорачува дозирање два пати на ден.

**Деца на возраст до 12 години:**

Не се препорачува употреба на лекот Еманера кај деца помлади од 12 години, бидејќи не постојат податоци за ефикасноста и безбедноста на езомепразолот кај оваа возрастна група.

**Нарушена ренална функција:**

Не е потребно прилагодување на дозите кај пациенти со нарушена ренална функција. Потребна е претпазливост кај пациентите со тешка ренална инсуфициенција поради ограниченото искуство (погледнете во точка 5.2).

**Нарушена хепатална функција:**

Не е потребно прилагодување на дозите кај пациентите 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 дозите кај постарите пациенти.

#### 4.3. Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција, на субституирани бензимидазоли или на некоја од помошните состојки.

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

Есомепразолот, како и останатите инхибитори на протонска пумпа (ИПП), не треба да се администрира заедно со атазанавир (погледнете во точка 4.5).

#### 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Во присуство на алармантни симптоми (на пример, 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, бидејќи терапијата со лекот Еманера може да ги олесни симптомите и со тоа да ја одложи дијагнозата.

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

На пациентите кои се третираат по потреба, треба да им се советува да се обратат кај својот лекар во случај да дојде до промена на карактерот на симптомите. Кога езомепразолот се препишува како терапија по потреба, потребно е да се земат во предвид можните интеракции со други лекови поради флукуирачките концентрации на езомепразолот 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 од 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 кои се метаболизираат преку CYP3A4, како што е цисаприд.

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

Капсулите Еманера содржат сахароза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на фруктоза, глукозно-галактозна малапсорбција или инсуфициенција на сукреаза-изомалтаза, не треба да го земаат овој лек.

#### 4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

##### Влијание на езомепразол врз фармакокинетиката на други лекови

###### Медицински производи чија апсорпција зависи од pH

Намалениот интрагастричен ацидитет за време на терапијата со есомепразол, може да доведе до зголемување или намалување на апсорпцијата на некои лекови чиј механизам на апсорпција е под влијание на киселоста во желудникот. Како што е случај и при употреба на другите инхибитори на секреција на киселина или пак антацидите, така и за време на терапијата со езомепразол може да се намали апсорпцијата на кетоназол и итраконазол.

Истовремената администрација на омепразол (40 mg еднаш дневно) со атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg кај здрави волонтери резултираше со значителна редукција на изложеноста на атазанавир (просечно 75% намалување на AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub>). Зголемувањето на дозата на атазанавир на 400 mg не го надомести влијанието на омепразол врз изложеноста на атазанавир. Инхибиторите на протонска пумпа, вклучувајќи го и езомепразолот не треба да се администрираат истовремено со атазанавир (погледнете во точка 4.3).

Лекови кои се метаболизираат преку CYP2C19

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

Есомепразолот го инхибира CYP2C19, главниот ензим одговорен за неговото метаболизирање. Според тоа, кога езомепразолот се комбинира со други лекови кои се метаболизираат преку CYP2C19, како што е диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин итн, концентрациите на овие лекови во плазмата може да се зголемат и во таков случај може да има потреба од намалување на дозата. Ова треба да се земе во предвид особено кога езомепразолот се препишува како терапија по потреба. Истовремената администрација на 30 mg езомепразол резултираше со 45% намалување на клиренсот на CYP2C19 субстрат диазепам. Истовремената администрација на 40 mg есомепразол предизвика 13% зголемување на нивоата на фенитоин во плазмата кај пациентите со епилеција. При воведување или повлекување на есомепразол од терапија, се препорачува следење на плазматските концентрации на фенитоин. 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 езомепразол 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 езомепразол при истовремен третман со варфарин или други кумарински деривати.

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

Утврдено е дека езомепразолот нема клинички значајни ефекти врз фармакокинетиката на амоксицилинот и кинидинот.

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

#### Влијание на другите лекови врз фармакокинетиката на езомепразол

Есомепразол се метаболизира преку CYP2C19 и CYP3A4. Истовремената администрација на езомепразол со инхибитор на CYP3A4, кларитромицин (500 mg b.i.d.), доведе до удвојување на изложноста (AUC) на есомепразолот. Истовремената администрација на есомепразол со комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да резултира со повеќе од удвојување на изложноста на езомепразол. 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 езомепразолот. Сепак, кај пациентите со тешки хепатални нарушувања и кога е потребен долготраен третман, се препорачува прилагодување на дозирањето.

#### 4.6 Употреба за време на бременост и на лактација

Нема доволно клинички податоци за употребата на езомепразолот за време на бременоста. Епидемиолошките студии со омепразол не укажаа на можни малформации, ниту фетотоксичен ефект. Анималните студии со езомепразол не покажаа директни или индиректни штетни ефекти во однос на ембрионалниот/феталниот развој, ниту пак било какви директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста, партусот или постнаталниот развој. Потребна е претпазливост при препишување на овој лек кај бремени жени.

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

Не е познато дали езомепразолот се екскретира во мајчиното млеко. Не се спроведени студии кај жени кои дојат. Според тоа, не се препорачува употреба на лекот Еманера за време на доењето.

#### 4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не беа забележани никакви влијанија.

#### 4.8 Несакани дејства

За време на клиничките испитувања и пост-маркетиншките студии со езомепразол, беа забележани или очекувани следните несакани дејства. Ниту едно од нив не беше зависно од дозата.

Несаканите дејства се класифицирани во согласност со честота на нивното јавување:

- 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 (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Во рамките на секоја група, несаканите дејства се наведени по редослед од поголема кон помала сериозност.

|                                                    | Чести      | Помалку чести                    | Ретки                                                                              | Многу ретки                   |
|----------------------------------------------------|------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем              |            |                                  | леукопенија, тромбоцитопенија                                                      | агранулоцитоза, панцитопенија |
| Нарушувања на имуниот систем                       |            |                                  | реакции на преосетливост, на пример треска, ангиоедем и анафилактична реакција/шок |                               |
| Нарушувања на метаболизмот и исхраната             |            | периферен едем                   | хипонатремија                                                                      |                               |
| Психијатриски нарушувања                           |            | несоница                         | агитација, конфузија, депресија                                                    | агресија, халуцинации         |
| Нарушувања на нервниот систем                      | главоболка | замаеност, парестезии, поспаност | нарушување на осеот за вкус                                                        |                               |
| Нарушувања на очите                                |            |                                  | заматен вид                                                                        |                               |
| Нарушувања на увото и ушниот лавиринт              |            | вртоглавица                      |                                                                                    |                               |
| Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања |            |                                  | bronхоспазам                                                                       |                               |

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

|                                                          |                                                                          |                                        |                                            |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Гастроинтестинални нарушувања                            | абдоминална болка, констипација, дијареа, флатуленција, гадење/повраќање | сува уста                              | стоматитис, гастроинтестинална кандидијаза |                                                                                    |
| Хепатобилијарни нарушувања                               |                                                                          | зголемени хепатални ензими             | хепатитис со или без жолтица               | хепатална слабост, енцефалопатија кај пациенти со постоечко хепатално заболување   |
| Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво                 |                                                                          | дерматитис, пруритус, исип, уртикарија | алопеција, фотосензитивност                | erythema multiforme, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза (TEN) |
| Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво           |                                                                          |                                        | артралгија, миалгија                       | мускулна слабост                                                                   |
| Ренални и уринарни нарушувања                            |                                                                          |                                        |                                            | интерстицијален нефритис                                                           |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките           |                                                                          |                                        |                                            | гинекомастија                                                                      |
| Општи нарушувања и состојби на местото на администрација |                                                                          |                                        | мачнина, зголемено потење                  |                                                                                    |

#### 4.9 Предозирање

До сега, забележани се многу малку случаи на намерно предозирање. Симптомите кои беа забележани по земање на доза од 280 mg беа гастроинтестинални симптоми и слабост. Еднократно земање на дози од 80 mg не покажа никакви симптоми. Не постои специфичен антидот. Есомепразолот се врзува во голем степен за плазматските протеини и поради тоа не може брзо да се дијализира. Во случај на предозирање, терапијата треба да биде симптоматска и да се преземат општи супортивни мерки.

### 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

#### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: инхибитори на протонска пумпа, АТС код: A02BC05.

Есомепразолот претставува S-изомер на омепразолот и ја намалува секрецијата на желудечната 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.

#### Место и механизам на дејство

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

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

#### Влијание врз секрецијата на желудечна киселина

По орално земање на езомепразол во доза од 20 mg и 40 mg, почетокот на дејството настанува по еден час. По повторена администрација на 20 mg есомепразол еднаш дневно во период од 5 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 во петиот ден.

По пет дневно дозирање со 20 mg и 40 mg есомепразол, беше задржана интрагастрична pH над 4 во просек 13 часа и 17 часа, соодветно, преку 24 часа, кај пациенти со симптоматски ГЕРБ. Процентот на пациенти кај кои беше одржана интрагастричната pH над 4 барем за време од 8, 12 и 16 часа соодветно беа за езомепразол од 20 mg 76%, 54% и 24%. Соодветните проценти за есомепразол од 40 mg беа 97%, 92% и 56%.

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

#### Тераписки ефекти од инхибицијата на киселина

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

Терапијата од една недела со езомепразол од 20 mg b.i.d. заедно со соодветни антибиотици, резултира со успешна ерадикација на *H. pylori* кај околу 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 некомплицираниот 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 примаа 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 примаа open-label орален есомепразол во доза од 40 mg во времетраење од 27 дена заради киселинска супресија. Стапката за појава на повторно крварење за време 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 повторна појава на крварење во групата третирана со есомепразол наспроти плацебо групата беше 7,7% vs 13,6%.

#### Други ефекти поврзани со инхибицијата на киселина

За време на терапијата со антисекреторни лекови, се зголемува серумскиот гастрин како резултат на намалената секреција на киселина.

Кај некои пациенти, за време на долготрајно лекување со есомепразол, беше забележано зголемување на бројот на ECL клетките кое е најверојатно поврзано со зголемените нивоа на серумски гастрин.

За време на долготрајниот третман со антисекреторни лекови беше забележана до некаде зголемена честота на појава на гастрични glandуларни цисти. Овие промени се јавуваат како

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

физиолошка последица на нагласената инхибиција на киселинска секреција, бенигни се и најверојатно се реверзibilни.

Намалената киселост во желудникот од било која причина, вклучувајќи ги и инхибиторите на протонска пумпа, резултира со зголемување на бројот на бактериите кои се нормално присутни во гастроинтестиналниот тракт. Терапијата со инхибитори на протонска пумпа може да води до благо зголемен ризик за гастроинтестинални инфекции со *Salmonella* и *Campylobacter*.

За време на две студии со ранитидин како активна компарација, есомепразол покажа подобар ефект 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, есомепразол покажа подобар ефект во превенција на гастрични и дуоденални улкуси кај пациенти кои се на терапија со НСАИЛ (на возраст > 60 и/или со предходна историја на улкус), вклучувајќи ги и COX-2 селективните НСАИЛ.

## 5.2 Фармакокинетика

### Апсорбција и дистрибуција

Есомепразолот е нестабилен во кисела средина, па затоа се администрира орално во облик на ентيريцки обложени гранули. *In vivo* претварањето во R-изомер е занемарливо. Апсорбцијата на езомепразолот е брза, со појава на максимални нивоа во плазмата по околу 1-2 часа по земањето на дозата. Апсолутната биорасположливост 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 одговарачките вредности се 50% и 68% соодветно. Волуменот на дистрибуција при рамнотежна (steady state) состојба кај здрави лица е околу 0,22 L/kg телесна тежина. Есомепразолот се врзува за плазматските протеини во висок процент од 97%.

Внесувањето на храна ја одложува и ја намалува апсорбцијата на езомепразол иако ова нема значајно влијание во однос на ефектот на есомепразолот врз интрагастричната киселост.

### Метаболизам и екскреција

Есомепразолот целосно се метаболизира преку цитохром P450 системот (CYP). Најголемиот дел од метаболизмот на езомепразол зависи од полиморфниот CYP2C19, одговорен за формирањето на хидроксид- 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 главно на фармакокинетиките кај индивидуи со функционален CYP2C19 ензим, екстензивни метаболизери.

Вкупниот плазматски клиренс изнесува околу 17 L/h по земање на единечна доза и околу 9 L/h по повторена администрација. Полу-животот на елиминација изнесува околу 1.3 часа по повторено еднаш дневно дозирање. Фармакокинетиките на есомепразол беа проучувани во дози до 40 mg b.i.d. AUC (area under the plasma concentration-time) кривата се зголемува по повторена администрација на езомепразол. 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 прмин (first pass) и системскиот клиренс најверојатно предизвикано од инхибиција на CYP2C19 ензимот од страна на езомепразолот и/или неговиот сулфонски метаболит. Езомепразолот целосно се елиминира од плазмата, без тенденција за акумулација, при администрација еднаш дневно.

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

Главните метаболити на езомепразолот немаат влијание врз секрецијата на гастрична киселина. Скоро 80% од оралната доза на езомепразолот се екскретира во облик на метаболити во урината, а остатокот во фецесот. Во урината може да се најде помалку од 1% од самиот лек родител.

#### Посебни популации на пациенти

На околу  $2,9 \pm 1,5\%$  од популацијата и недостасува функционален CYP2C19 ензим и тие се наречени слаби метаболизатори. Кај овие индивидуи, метаболизмот на езомепразолот најверојатно е главно катализиран од страна на CYP3A4. По повторена, еднаш дневно администрација на езомепразол во доза од 40 mg, просечната AUC крива беше околу 100% повисока кај слабите метаболизатори во споредба со лицата кои имаат функционален CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Просечните максимални концентрации во плазмата беа зголемени за околу 60%. Овие наоди немаат влијание врз начинот на администрација на езомепразолот.

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

По земање на единечна доза на 40 mg езомепразол, просечната AUC крива беше околу 30% повисока кај жените отколку кај мажите. Не се утврдени разлики помеѓу половите при повторена еднаш дневно администрација. Овие наоди немаат влијание врз начинот на администрација на езомепразол.

#### Нарушена функција на органи

Метаболизмот на езомепразолот може да биде нарушен кај пациентите со блага до умерена дисфункција на црниот дроб. Стапката на метаболизирање е намалена кај пациентите со тешка дисфункција на црниот дроб, што доведува до удвојување на AUC кривата на езомепразол. Според тоа, кај пациентите со тешка дисфункција се препорачува максимална доза од 20 mg.

Езомепразолот или неговите главни метаболити не покажуваат тенденција за акумулирање при еднаш дневно дозирање.

Не беа изведени студии кај пациенти со намалена ренална функција. Бидејќи бубрегот е одговорен за екскреција на метаболитите на езомепразол, но не и за елиминација на состојката родител, не се очекува промена на метаболизмот на езомепразолот кај пациенти со нарушена ренална функција.

#### Педијатрија

*Адолесценти на возраст од 12-18 години:*

По повторена администрација на 20 mg и 40 mg езомепразол, вкупната изложеност (AUC) и времето за постигнување на максимална концентрација на лекот во плазмата ( $t_{max}$ ) кај адолесценти на возраст од 12 до 18 години беа слични со оние кај возрасните и во двете дози на езомепразол.

#### 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 рацемската смеса 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

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

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):

Сахароза  
Пченкарен скроб  
Повидон К30  
Натриум лаурилсулфат  
Поли(винил алкохол)  
Титаниум диоксид (E171)  
Макрогол 3000  
Макрогол 6000  
Талк  
Тежок магнезиум карбонат  
Метакрилна киселина – етил акрилат кополимер (1:1), дисперзија 30%  
Полисорбат 80

#### Тело на капсулата:

Желатин  
Титаниум диоксид (E171)  
Црвен железен оксид (E172)

### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

2 години.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C. Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

### 6.5 Пакување

Блистер (OPA-Al-PE + десикант/Al + PE фолија): 14 и 28 и 30 тврди гастрорезистентни капсули, во кутија.

Блистер пакување од OPA/Al/PVC/Al фолија: 14, 28 и 30 тврди гастрорезистентни капсули, во кутија.

### 6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со локалните закони.

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1.3.1                             | Esomeprazole |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | MK           |

#### Администрација преку гастрична туба

- Отворете ја капсулата и истурете ги пелетите во соодветен шприц. Наполнете го шприцот со околу 25 ml вода и околу 5 ml воздух.
- За некои туби, потребна е дисперзија во 50 ml вода со цел да се спречи пелетите да ја запушат тубата.
- Веднаш промешајте го шприцот за гранулите подеднакво да се дистрибуираат низ суспензијата.
- Задржете го шприцот со врвот нагоре и проверете да не е запушен.
- Во истата позиција, прицврстете го шприцот за тубата.
- 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 запушување).
- Повторно завртете го шприцот со врвот надолу и веднаш инјектирајте уште 5–10 ml во тубата. Повторувајте ја оваа постапка се додека не се испразни шприцот.
- Наполнете го шприцот со 25 ml вода и 5 ml воздух и повторете го 5-от чекор во случај да е останат седимент во 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 Македонија.

## 8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 14 x 20 mg: 15-3216/10

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 28 x 20 mg: 15-3215/10

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 14x 40 mg: 15-3218/10

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 28 x 40 mg: 15-3217/10

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 30 x 20 mg:

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 30 x 40 mg:

## 9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 14 x 20 mg: 28.09.2010

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 28 x 20 mg: 28.09.2010

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 14x 40 mg: 28.09.2010

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 28 x 40 mg: 28.09.2010

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 30 x 20 mg:

Еманера тврди гастро-резистентни капсули 30 x 40 mg:

## 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ