

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

ESOMEPRAZOL STADA® 20 mg
гастро-резистентни капсули, тврди
ESOMEPRAZOL STADA® 40 mg
гастро-резистентни капсули, тврди

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- ESOMEPRAZOL STADA® 20 mg гастрорезистентни капсули, тврди
- ESOMEPRAZOL STADA® 40 mg гастрорезистентни капсули, тврди

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ESOMEPRAZOL STADA® 20 mg: секоја капсула содржи 20 mg есомепразол (во форма на магнезиум дихидрат)

Експципиенси: секоја капсула содржи 8.05 mg сахароза, 1.85 микрограми methyl-p-hydroxybenzoate (E218) и 0.56 микрограми propyl-p-hydroxybenzoate (E216)

ESOMEPRAZOL STADA® 40 mg: секоја капсула содржи 40 mg есомепразол (во форма на магнезиум дихидрат)

Експципиенси: секоја капсула содржи 16.09 mg сахароза, 3.65 микрограми methyl-p-hydroxybenzoate (E218) и 1.1 микрограми propyl-p-hydroxybenzoate (E216)

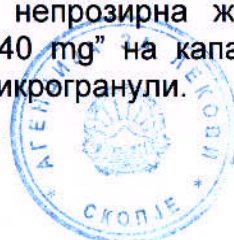
За комплетната листа на експципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастрорезистентни капсули, тврди

ESOMEPRAZOL STADA® 20 mg: капсули со непрозирна жолта капа и непрозирно бело тело означено со црно со "20 mg" на капата и телото. Капсулите содржат бели до сивкасти сферични микрогранули.

ESOMEPRAZOL STADA® 40 mg: капсули со непрозирна жолта капа и непрозирно жолто тело означено со црно со "40 mg" на капата и телото. Капсулите содржат бели до сивкасти сферични микрогранули.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Возрасни

ESOMEPRAZOL STADA® капсулите се индицирани за:

Третман на гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

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

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.

Продолжен третман после i.v. индуцирана превенција на повторно крварење на пептички улкус.

Третман на Zollinger Ellison-ов синдром

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

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

Кај пациентите со потешкотии во голтањето, Капсулата може да се диспергира во половина чаша негазирана вода. Не треба да се користи друга течност бидејќи ентеричната обвивка може да се раствори. Откако Капсулата ќе се распадне, течноста со пелетите треба да се испие веднаш или во рок од 30 минути. После тоа, чашата се проплакнува со половина чаша вода и се пие. Гранулите не смеат да се цвакаат или кршат.

Кај пациентите кои не можат да голтаат, содржината од капсулата 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.

Возрасни и адолесценти над 12 години

Гастроезофагеална рефлуксна болест (GERB)

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.

Возрасни

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 Esomeprazol Stada 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.



Продолжен третман после i.v. индуцирана превенција на повторно крварење од пептички улкус:

40 mg еднаш на ден во тек на 4 недели после i.v. индуцирана превенција на повторно крварење од пептички улкус

Третман на Zollinger-Ellison-ов синдром

Препорачаната почетна доза на Esomeprazol Stada® 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 може да 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.

Деца под 12 години

Esomeprazol Stada® не треба да се користи кај деца под 12 годишна возраст бидејќи нема расположиви податоци за употреба на лекот кај оваа возрастна популација.

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 Esomeprazol Stada® не треба да се надмине (Видете дел 5.2).

Постари пациенти

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

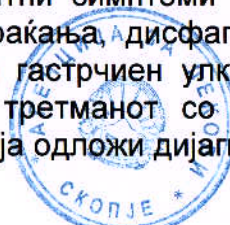
4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Позната 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 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 ESOMEPRAZOL STADA® може да ги маскира симптомите и да ја одложи дијагнозата.



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

Пациентите на повремен третман (третман по потреба) треба да се советуваат да го контактираат својот лекар во колку се појави промена на симптомите. Кога есомепразол се пропишува како повремен третман, треба да се смета на можните интеракции со другите лекови и флукутирачките плазматски концентрации на есомепразол (Видете дел 4.5).

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.

Лекот содржи сукроза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза, глукозо-галактозна малапсорбција или сахароза-изомалтоза инсуфициенција, не може да го употребуваат овој лек. Лекот содржи парахидроксибензоати кои може да предизвикаат алергиски реакции (може и одложени)

Третманот со инхибитор на протонска пумпа може лесно да го зголеми ризикот од гастроинтестинални инфекции како што се инфекции со *Salmonella* и *Campylobacter* (Види дел 5.1).

Истовремената администрација на есомепразол со атазанавир не се препорачува (види 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 омепазол (види дел 4.5). Клиничкото значење на оваа интеракција не е познато. Како предупредување, истовремената употреба на есомепразол и клопидогрел не треба да се препорачува.

Ризик од фрактури на колкот, глуждот и р'бетот

Инхибиторите на протонската пумпа, особено ако се употребуваат во високи дози и подолго време (> 1 година), може умерено да го зголемат ризикот за фрактури на колкот, глуждот и р'бетот предоминантно кај постарите лица или во присуство на други познати ризик фактори. Студиите покажуваат дека инхибиторите на протонската пумпа може да го зголемат вкупниот ризик за фрактура за 10 до 40%. Понекогаш, ова зголемување може да се должи и на други ризик фактори. Кај пациентите кај кои постои ризик за остеопороза, потребна е соодветна грижа во согласност со актуелните клинички водичи и потребен е соодветен внес на витамин D и калциум.



Хипомагнеземија

Кај пациентите третирани со инхибитори на протонската пумпа (ИПП) како што е есомепразол најмалку 3 месеци и во најголем број случаи во период од една година, беа забележани случаи на тешка хипомагнеземија. Може да се појават сериозни манифестации на хипомагнеземија како што се замор, неволни мускулни контракции, делириум, конвулзии, зашеметеност и вентрикуларна аритмија, но тие може да започнат постепено и да се превидат. Кај поголемиот дел од пациентите, настана подобрување на хипомагнеземијата по замена на магнезиумот и прекин на терапијата со ИПП. Кај пациентите кои се очекува да бидат на долготрајна терапија или оние кои земаат ИПП со дигоксин или лекови кои може да предизвикаат хипомагнеземија (како диуретици), пред започнување на терапијата со ИПП и периодично за време на терапијата, здравствените професионалци треба да го одредуваат нивото на магнезиум.

Интерференција со лабораториски тестови

Зголемено ниво на CgA може да интерферира со испитувањата за невроендокрини тумори. За избегнување на оваа интерференција, третманот со есомепразол треба привремено да се прекине најмалку 5 дена пред одредувањето на CgA.

Есомепразол како исите блокатори на секреција на киселина, може да ја намали апсорбцијата на витамин Б12 (цијанкобаламин) поради хипо- и ахлорхидријата. На ова треба да се смета кај пациентите со намалени телесни резерви или ризик фактори за намалена апсорбција на витамин Б12 при долготрајна терапија.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Ефекти на есомепразол врз фармакокинетиката на други лекови

Лекови со рН зависна апсорбција

Намалениот интрагастричен acidитет во текот на третманот со есомепразол може да ја зголеми или намали апсорбцијата на лековите чија апсорбција зависи од гастричниот acidитет. Како и кај другите инхибитори на желудечната секреција или антациди, апсорбцијата на кетоконазол и итраконазол може да биде намалена, а апсорбцијата на дигоксин зголемена во текот на третманот со есомепразол. Истовремениот третман со омепразол (20 mg на ден) и дигоксин кај здрави лица ја зголемил биорасположивоста на дигоксин за 10% (до 30% кај 2 од 10 лица). Дигоксинска токсичност ретко е пријавена. Меѓутоа, потребна е претпазливост кога есомепразол се дава во високи дози кај постари пациенти. Во таков случај треба да се спроведе терапевтски мониторинг на концентрациите на дигоксин.

За омепразол е покажано дека влегува во интеракција со некои протеаза инхибитори. Клиничкото значење и механизмот во позадината на овие пријавени интеракции не е секогаш познато. Зголемениот гастричен рН во текот на третманот со мепразол 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 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 компензирало влијанието на омепразол на експозицијата на атазанавир. Истовремената администрација на омепразол (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 омепразол 20 mg qd.

Истовремената администрација на омепразол (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 омепразол (40 mg qd). Третманот со омепразол во доза од 20 mg qd немал ефект на експозицијата на дарунавир (даден истовремено со ритонавир). Третманот со омепразол 40 mg qd немал ефект на експозицијата на апренавир (даден истовремено со или без ритонавир). Третманот со омепразол 40 mg qd немал ефект на експозицијата на лопинавир (даден истовремено со ритонавир). Поради сличните фармакодинамски ефекти и фармакокинетски карактеристики на омепразол и есомепразол, истовремената администрација на есомепразол и атазановир не се препорачува, а истовремената администрација на есомепразол и нелфинавир е контраиндицирана.

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 орална 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.

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

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

Во вкрстена клиничка студија, клопидогрел (300 mg ударна доза, проследена со 75 mg/ден) сам и со омепразол (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 омепразол 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.

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 омепразол 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.

Лекови за кои е познато дека се индуктори на CYP2C19 или CYP3A4 или и на двата (како што се рифамприцин и кантарион) може да го намалат серумското ниво на есомепразол преку зголемување на метаболизмот на есомепразол.



4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТА И ДОЕЊЕТО

За есомепразол клиничките податоци од експонирани бремености се ограничени. Податоците од епидемиолошките студии со рацемската микстура омепразол (податоци од голем број на експонирани бремености), не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста, породувањето или постнаталниот развој. 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 Esomeprazole Stada се препишува кај бремени жени.

Не е познато дали и во која количина есомепразол се дистрибуира во хуманото млеко. Не се спроведени студии кај жени во период на лактација. Поради тоа, кај мајките кои дојат не треба да се користи Esomeprazole Stada.

4.7 ВЛИЈАНИЕ 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

Следните несакани дејства се идентификувани или биле суспектни во клиничкиот студиски програм за есомепразол и пост-маркетиншки. Ниту едно не било дозно-зависно. 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):

Пореметувања на крвта и лимфниот 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.

Непозната фреквенција: хипомагнеземија (видете дел 4.4); тешката хипомагнеземија може да корелира со хипокалцемија.

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:

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:

Помалку чести: фрактури на колкот, глуждот или р'бетот (видете дел 4.4).

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.



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 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 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група:

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.

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 перорално дозирање на есомепразол 20 mg и 40 mg почетокот на ефектот настапува во рамките на еден час. По повеќекратно дозирање со 20 mg есомепразол еднаш на ден во тек на пет дена, просечниот пик на максимална секреција по стимулација со пентагастрин бил намален за 90% кога бил одредуван 6-7 часа по дозирањето во петтиот ден.

После пет дена перорална администрација на есомепразол во дози од 20 mg, односно 40 mg, интрагастричен рН повисок од 4 се одржувал 13 часа, односно 17 часа, кај пациенти со гастроезофагеална рефлуксна болест. Процентот на пациенти кај кои интрагастричниот рН 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.

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.

Едно неделниот третман со есомепразол 20 mg два пати на ден во комбинација со соодветни антибиотици, резултирал со ефикасна ерадикација *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, 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. Хромогранин А (CgA) исто така се зголемува поради намалениот гастричен ацидитет.

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 glandуларни 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*.

Во две студии со ранитидин како активен компаратор, Есомепразол манифестира 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, Esomeprazole Stada® 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.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорбција и дистрибуција

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. Апсорбцијата на есомепразол од гастроинтестиналниот тракт е брза, при што максималните плазматски концентрации се постигнуваат 1-2 часа по апликацијата на лекот. Максималните плазматски концентрации се зголемуваат пропорционално со зголемувањето на дозата на есомепразол. 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%.

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.

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

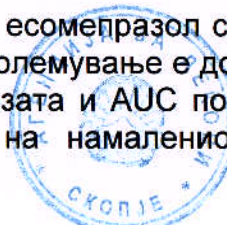
Метаболизам и елиминација

Есомепразол 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.

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.

Специјални 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 етаболизери). Просечните максимални плазамтски концентрации биле зголемени за приближно 60%. 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 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.

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. 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.

Деца

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

Содржина на капсулата

Шеќерни сфери (сахароза и пченкарен скроб)

Хипромелоза

Диметикон емулзија 35% која содржи диметикон, propyl-p-hydroxybenzoate (E216), methyl-p-hydroxybenzoate (E218), сорбична киселина, натриум бензоат, полиетилен гликол сорбитан монолауреат, октилфенокси полиетокси етанол и пропилен гликол

Полисорбат 80

Манитол

Диацетилирани моноглицериди

Талк

Метакрилен киселински-етил акрилат кополимер (1:1), сиперзија 30% кој содржи кополимер на метакрилна киселина и атул акрилат, натриум лаурил сулфат и полисорбат 80

Триетил цитрат

Стеароил макроголглицериди

Сид на капсулата

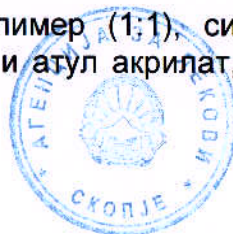
Црн железен оксид (E172)

Шелак

Жолт железен оксид (E172)

Титаниум диоксид (E171)

Желатин



6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

24 месеци.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да не се изложува на температура повисока од 25°C.

Да се чува во оригинално пакување (блистер) со цел да се заштити од влага.

Лекот да се чува на места подалеку од дофат на деца!!

6.5 ПАКУВАЊЕ

28 гастро-резистентни капсули, тврди/блистер/кутија.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА/ ПАКУВАЊЕ

Администрација преку желудечна сонда

1. Додадете ја содржината од капсулата на 25 ml или 50 ml вода. За некои сонди потребна е дисперзија во 50 ml вода за да се превенира запушување на сондата од гранулите
2. Повлечете ја суспензијата во шприцот и додадете приближно 5 ml воздух.
3. Веднаш промешајте го шприцот во тек на приближно 2 минути за да се дисперзираат гранулите.
4. Држете го шприцот со врвот нагоре и проверете врвот да не е запушен.
5. Прикачете го шприцот за сондата одржувајќи ја претходната позиција на шприцот.
6. 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).
7. Свртете го шприцот со врвот надолу и веднаш инјектирајте други 5-10 ml во сондата. Повторувајте ја процедурата додека шприцот не се испразни.
8. 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.

Секоја неупотребена количина од лекот или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните барања.

Специјални предупредувања за диспозиција



Esomeprazole Stada 20 mg гастро-резистентни капсули, тврди
Esomeprazole Stada 40 mg гастро-резистентни капсули, тврди

Нема специјални барања.

7.0. ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, Germany

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36/2
1190 Wien, Austria

Место на производство

Ethypharm
Z.I. de Saint Arnoult
28170 Châteauneuf en Thymerais
France

Носител на решението за промет

ХЕМОФАРМ КОМЕРЦ Д.О.О.
ул. „Иво Лола Рибар“ 39/1-1
1000 Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај, 2013

