КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еманера контрол 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
Emanera control 20 mg hard gastro-resistant capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива твърда капсула съдържа 20 mg езомепразол *(esomeprazole)* (като езомепразол магнезиев дихидрат) *(as esomeprazole magnesium dihydrate)*.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

	20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули
захароза	28,46–32,56 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива твърда капсула

Тялото и капачето са леко розови на цвят; капсулите съдържат бели до почти бели пелети. Размер на капсулата: № 3.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Еманера контрол капсули са показани за краткосрочно лечение на симптомите на рефлукс (напр. парене зад гръдната кост и киселини) при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчителната доза е 20 mg езомепразол (една капсула) дневно.

Може да е необходимо капсулите да се приемат в продължение на 2-3 последователни дни, за да се постигне подобряване на симптомите. Продължителността на лечението е до 2 седмици. След като се постигне пълно облекчаване на симптомите, лечението трябва да се спре.

Ако до 2 седмици непрекъснато лечение не се постигне облекчаване на симптомите, пациентът трябва да бъде инструктиран да се консултира с лекар.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане
При пациенти с нарушена бъбречна функция не се налага корекция на дозата. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, лечението на такива пациенти трябва да се провежда с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. Пациентите с тежко чернодробно увреждане, обаче, трябва да потърсят съвет от лекар, преди да започнат да приемат Еманера контрол (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (≥65години)

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата.

Педиатрична популация
Няма съответно приложение на Еманера контрол в педиатричната популация на възраст под 18 години при показанието „краткосрочно лечение на симптомите на рефлукс (напр. парене зад гръдната кост и киселини)".

Начин на приложение
Капсулите трябва да се приемат цели, с половин чаша вода. Капсулите не трябва да се дъвчат или чупят.
Алтернативно, капсулите могат да бъдат отворени и пелетите да се смесят в половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно-устойчивото покритие може да се разтвори. Водата с пелетите се изпива незабавно или в рамките на 30 минути. Чашата се изплаква с половин чаша вода и съдържанието се изпива. Пелетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към езомепразол, субституирани бензимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Езомепразол не трябва да се прилага съпътстващо с нелфинавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират с лекар:
- При значима непреднамерена загуба на тегло, упорито повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена, както и при наличие или съмнение за язва на стомаха, за да се изключи злокачествено заболяване, понеже лечението с езомепразол може да облекчи симптомите и да забави поставянето на диагноза.
- При анамнеза за язва на стомаха или стомашно-чревна операция.
- Ако са били на непрекъснато симптоматично лечение на диспепсия или парене зад гръдната кост в продължение на 4 седмици или повече.
- Ако имат жълтеница или тежко чернодробно заболяване.
- Ако са на възраст над 55 години, с новопоявили се симптоми или симптоми, които са се променили наскоро.

Пациентите с рецидивиращи симптоми, включващи диспепсия или парене зад гръдната кост с голяма давност, трябва редовно да посещават лекаря си. Приоритетно, пациентите на възраст над 55 години, които приемат ежедневно лекарства за лечение на диспепсия или парене зад гръдната кост, отпускани без лекарско предписание, трябва да уведомят фармацевта или лекаря си за това.

Пациентите не трябва да приемат Еманера контрол с цел дългосрочна профилактика.

Лечението с инхибитори на протонната помпа (ИПП) може да доведе до леко повишаване на риска за развитие на стомашно-чревни инфекции с микроорганизми като *Salmonella* и *Campylobacter,* а при хоспитализирани пациенти – евентуално и с *Clostridium difficile* (вж. точка 5.1).

Преди да приемат този лекарствен продукт, пациентите трябва да се консултират с лекаря си, ако им предстои ендоскопия или уреазен дихателен тест.

Комбинации с други лекарствени продукти

Не се препоръчва съпътстващо приложение на езомепразол и атазанавир (вж. точка 4.5). Ако се прецени, че съпътстващото приложение на атазанавир и ИПП не може да се избегне, се препоръчва стриктен клиничен контрол в комбинация с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир. Дозата на езомепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или спиране на лечение с езомепразол, трябва да се има предвид съществуващият потенциал за възникване на взаимодействие с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C19. Между клопидогрел и езомепразол се наблюдава взаимодействие. Клиничната значимост на това взаимодействие е неясна. Едновременната употреба на езомепразол и клопидогрел не се насърчава (вж. точка 4.5).

Пациентите не трябва да приемат друг ИПП или H_2-блокер съпътстващо с Еманера контрол.

Влияние върху лабораторни тестове
Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Еманера контрол трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA. (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрина не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Субакутен кожен лупус еритематодес (СКЛЕ)
Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на СКЛЕ. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Еманера контрол. СКЛЕ, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от СКЛЕ при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)
Много рядко във връзка с лечението с езомепразол се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), като еритема мултиформе (EM), синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия, системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежката кожна реакция EM/SJS/TEN/DRESS и трябва незабавно да потърсят медицински съвет от своя лекар, когато забележат каквито и да било показателни признаци или симптоми. При поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции лечението с езомепразол трябва да се прекрати незабавно и при необходимост да се осигури допълнително медицинско лечение/внимателно наблюдение. Лечението не трябва да се възобновява при пациенти с EM/SJS/TEN/DRESS.

Специална информация за някои от съставките
Еманера контрол съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Понеже езомепразол е енантиомер на омепразол, е разумно да се предупреждава за съобщаваните за взаимодействия при приложение на омепразол.

Протеазни инхибитори
Има съобщения за взаимодействия на омепразол с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите за тези съобщени взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно pH по време на лечението с омепразол може да промени резорбцията на протеазните инхибитори. Друг възможен механизъм на взаимодействие е чрез инхибирането на CYP2C19.

Има съобщения за понижаване на серумните концентрации на атазанавир и нелфинавир при съпътстващото им приложение с омепразол, поради което то не се препоръчва. Съпътстващото приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg на здрави доброволци води до значима редукция на експозицията на атазанавир (понижаване на AUC, C_{max} и C_{min} с приблизително 75%). Повишаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. Съпътстващото приложение на омепразол (20 mg веднъж дневно) и атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до понижаване с приблизително 30% на експозицията на атазанавир в сравнение с експозицията, наблюдавана при приложение на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно без омепразол 20 mg веднъж дневно. Съпътстващото приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) води до понижаване на средните AUC, C_{max} и C_{min} на нелфинавир с 36 - 39%, а на средните AUC, C_{max} и C_{min} на фармакологично активния му метаболит M8, със 75 - 92%. Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, съпътстващо приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва, а съпътстващо приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

Има съобщения за повишаване на серумната концентрация (80-100%) на саквинавир (прилаган заедно с ритонавир) при съпътстващо приложение с омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg веднъж дневно няма влияние върху експозицията на дарунавир (прилаган заедно с ритонавир) и ампренавир (прилаган заедно с ритонавир).

Лечението с езомепразол 20 mg веднъж дневно не повлиява експозицията на ампренавир (със или без ритонавир). Лечението с езомепразол 40 mg веднъж дневно не повлиява експозицията на лопинавир (прилаган заедно с ритонавир).

Метотрексат
Има съобщения, че при съпътстващоприложение на метотрексат с ИПП, при някои пациенти нивата на метотрексат се повишават. При приложение на висока доза метотрексат може да се наложи обмисляне на временно спиране на приложението на езомепразол.

Такролимус
Има съобщения, че при съпътстващо приложение с езомепразол, серумната концентрация на такролимус се повишава. Трябва да се провежда по-строго проследяване на серумната концентрация на такролимус, както и да се следи бъбречната функция (креатининовия клирънс), а при нужда – да се коригира дозата на такролимус.

Лекарствени продукти, чиято резорбция зависи от pH
Потискането на стомашната киселинна секреция при лечение с езомепразол и други ИПП може да доведе до намаляване или увеличаване на резорбцията на лекарствени продукти с pH-зависима резорбция. По време на лечение с езомепразол резорбцията на приемани перорално лекарствени продукти, като кетоконазол, итраконазол и ерлотиниб, може да намалее, а резорбцията на дигоксин – да се увеличи.

Съпътстващото приложение на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци води до повишаване на бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от общо десет доброволци). Съобщенията за развитие на дигоксинова токсичност са редки. Все пак, когато езомепразол се прилага във високи дози при пациенти в старческа възраст, трябва да се подхожда с повишено внимание. В такива случаи терапевтичният мониторинг на дигоксин трябва да е по-строг.

Лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C19
Езомепразол инхибира CYP2C19, основният метаболизиращ го ензим. Поради това, когато езомепразол се прилага съпътстващо с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19 – като варфарин, фенитоин, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, диазепам и т.н., плазмената концентрация на тези лекарствени продукти може да се повиши и да се наложи редукция на дозата им. При прием на клопидогрел – лекарствен прекурсор, който се трансформира в активния си метаболит чрез CYP2C19, плазмената концентрация на активния метаболит може да се понижи.

Варфарин
Съпътстващото приложение на езомепразол 40 mg при лекувани с варфарин пациенти в клинични изпитвания показва, че времето за коагулация остава в рамките на нормата. Все пак, има няколко изолирани постмаркетингови съобщения за повишаване на INR до клинично значими стойности при съпътстващо приложение. При започване и спиране на езомепразол при пациенти, които са на лечение с варфарин или други кумаринови производни, се препоръчва проследяване.

Клопидогрел
Резултатите от проучвания при здрави доброволци показват фармакокинетично (PK)/фармакодинамично (PD) взаимодействие между клопидогрел (натоварваща доза 300 mg/поддържаща доза 75 mg дневно) и езомепразол (40 mg дневно перорално), водещо до понижаване на експозицията на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% и изразяващо се в намалено максимално инхибиране на тромбоцитната агрегация (индуцирана от АДФ) средно с 14%.
В проучване при здрави доброволци при приложение на езомепразол 20 mg + ацетилсалицилова киселина 81 mg във фиксирана комбинация плюс клопидогрел е наблюдавано понижаване с почти 40% на експозицията на активния метаболит на клопидогрел в сравнение с монотерапията с клопидогрел. Обаче при тези доброволци максималното инхибиране на тромбоцитната агрегация (индуцирана от АДФ) е еднакво и в двете групи.

Както от обсервационни, така и от клинични проучвания са получени противоречиви данни за клиничните последици от това PK/PD взаимодействие по отношение на значими сърдечно-съдови инциденти. Като предпазна мярка, съпътстващото приложение на езомепразол и клопидогрел не трябва да се насърчава.

Фенитоин
Съпътстващото приложение на фенитоин с езомепразол 40 mg при пациенти с епилепсия води до повишаване с 13% на най-ниската плазмена концентрация на фенитоин. Препоръчва се при започване или спиране на лечението с езомепразол, плазмената концентрация на фенитоин да се следи.

Вориконазол
Омепразол (40 mg веднъж дневно) повишава Cmax и AUCτ на вориконазол (субстрат на CYP2C19) съответно с 15% и 41%.

Цилостазол
Омепразол, както и езомепразол, действат като инхибитори на CYP2C19. Омепразол, даван в доза от 40 mg на здрави доброволци в кръстосано проучване, повишава Cmax и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, а на един от активните му метаболити – съответно с 29% и 69%.

Цизаприд
При здрави доброволци съпътстващото приложение на цизаприд с езомепразол 40 mg води до повишаване с 32% на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и до удължаване с 31% на елиминационния полуживот ($t_{1/2}$), но без значимо повишаване на пиковата плазмена концентрация на цизаприд. Лекото удължаване на QTc-интервала, наблюдавано след приложение на цизаприд като монотерапия, не показва допълнително удължаване при приложение на цизаприд в комбинация с езомепразол.

Диазепам
Съпътстващото приложение на диазепам с езомепразол 30 mg води до понижаване с 45% на клиърънса на субстрата на CYP2C19 диазепам.

Проучвани лекарствени продукти без клинично значими взаимодействия

Амоксицилин и хинидин
Има данни, че езомепразол не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин и хинидин.

Напроксен или рофекоксиб
Проучванията за оценка на съпътстващото приложение на езомепразол с напроксен или рофекоксиб, не показват каквито и да е клинично значими фармакокинетични взаимодействия в рамките на краткосрочно проучване.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на езомепразол

Лекарствени продукти, инхибиращи CYP2C19 и/или CYP3A4
Езомепразол се метаболизира чрез CYP2C19 и CYP3A4. Съпътстващото приложение на езомепразол и инхибитора на CYP3A4 кларитромицин (500 mg два пъти дневно) води до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. Съпътстващото приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол над два пъти. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол повишава AUCt на омепразол с 280%. В нито една от тези ситуации не се налага задължителна корекция на дозата на езомепразол. Все пак, при пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да се обмисли корекция на дозата, ако са показани за дългосрочно лечение.

Лекарствени продукти, индуциращи CYP2C19 и/или CYP3A4
Лекарствените продукти, за които е известно, че индуцират CYP2C19, CYP3A4 или и двата ензима (като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) могат да предизвикат понижаване на серумната концентрация на езомепразол чрез ускоряване на неговия метаболизъм.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на езомепразол.
Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).
Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Еманера контрол по време на бременност.

Кърмене
Не е известно дали езомепразол/метаболитите се екскретират в кърмата. Няма достатъчна информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета. Езомепразол не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет
Проучванията при животни с рацемичната смес омепразол, прилагана през устата, не показват наличието на ефекти върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езомепразол повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежеланите реакции, като замайване и нарушения на зрението, са нечести (вж. точка 4.8). Ако такива се развият, пациентът не трябва да шофира или да използва машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Сред най-често съобщаваните в клинични изпитвания (и също така през постмаркетинговия период) нежелани реакции са главоболие, болка в корема, диария и гадене. В допълнение, профилът му на безопасност е сходен за различни лекарствени форми, терапевтични показания, възрастови групи и популации пациенти. Не са идентифицирани дозозависими нежелани лекарствени реакции.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Дадените по-долу нежелани лекарствени реакции са идентифицирани или подозирани в програмата за клинично изпитване на езомепразол и постмаркетинговата употреба. Реакциите са класифицирани по честота по MedDRA конвенцията: много чести (> 1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

	Чести	**Нечести**	**Редки**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система			левкопения, тромбоцитопения	агранулоцитоза, панцитопения	
Нарушения на имунната система			реакции на свръх-чувствителност, напр. фебрилитет, ангиоедем и анафилактична реакция/шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		периферни отоци	хипонатриемия		хипомагне-зиемия; тежката хипомагне-зиемия може да корелира с хипокалцие-мия; хипомагне-зиемията може да предизвика хипокалие-мия
Психични нарушения		безсъние	тревожност, объркаост, депресия	агресивност, халюцинации	
Нарушения на нервната система	главоболие	замайване, парестезии, сомнолентност	нарушение на вкуса		
Нарушения на очите			замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта		световъртеж			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	болка в корема, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)	сухота в устата	стоматит, стомашно-чревна кандидоза		микроскопски колит

Хепато-билиарни нарушения		повишени чернодробни ензими	хепатит с или без жълтеница	чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		дерматит, пруритус, обрив, уртикария	алопеция, фото-чувствителност	еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			артралгия, миалгия	мускулна слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				интерстициален нефрит	
Нарушения на възпроизводи-телната система и гърдата				гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			неразположение, повишено потене		

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

До момента опитът с умишлено предозиране е много ограничен. Симптомите, описани във връзка с прием на 280 mg, са стомашно-чревни симптоми и слабост. Приемът на единични дози

езомепразол от 80 mg не е довел до развитие на някакво събитие. Не е известен специфичен антидот. Езомепразолът се свързва във висока степен с плазмените протеини и следователно не се диализира лесно. Лечението трябва да бъде симптоматично, като се взимат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на нарушения, свързани с киселинността, инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02BC05

Езомепразол е S-енантиомер на омепразол и намалява стомашната киселинна секреция по специфичен таргетен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталните клетки. Както R-, така и S-енантиомерът на омепразол имат сходно фармакодинамично действие.

Механизъм на действие
Езомепразол е слаба основа, като се концентрира и конвертира в активната си форма в силно киселинната среда на секреторните каналчета на париеталните клетки, където инхибира ензима H+K+-АТФ-аза (протонната помпа), и инхибира както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

Фармакодинамични ефекти
След перорален прием на езомепразол 20 mg и 40 mg, ефектите му започват да се проявяват до един час. След многократен прием на езомепразол 20 mg еднократно дневно в продължение на 5 дни, средната пикова киселинна секреция след стимулация с пентагастрин, измерена 6-7 часа след приема на 5-ия ден, намалява с 90%.

След 5-дневен перорален прием на езомепразол 20 mg и 40 mg, при пациенти със симптоматично изявена гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), стомашното pH остава над 4 средно съответно 13 и 17 часа в денонощието. За езомепразол 20 mg процентите пациенти, при които стомашното pH е над 4 в продължение на поне 8, 12 и 16 часа, са съответно 76%, 54% и 24%. Съответните стойности за езомепразол 40 mg са 97%, 92% и 56%.

Като се използва AUC като сурогатен показател за плазмената концентрация, е демонстрирана връзка между инхибирането на киселинната секреция и експозицията.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, гастрина в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

При някои пациенти в хода на дългосрочно лечение с езомепразол е установен повишен брой на ентерохромафинните клетки, вероятно във връзка с повишената серумна концентрация на гастрин.

Понижаването на стомашната киселинност, без значение от причината – включително и поради прием на ИПП, води до повишаване на бактериите в стомаха, които нормално присъстват в стомашно-чревния тракт. Лечението с ИПП може да доведе до леко повишен риск от развитие на стомашно-чревни инфекции с микроорганизми като *Salmonella* и *Campylobacter,* а при хоспитализирани пациенти – евентуално и с *Clostridium difficile*.

Клинична ефикасност
Доказано е, че езомепразол 20 mg ефективно лекува чести епизоди на парене зад гръдната кост при лица, получаващи една доза на 24 часа в продължение на 2 седмици. В две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани основни проучвания 234 пациенти с анамнеза за скорошни чести пристъпи на парене зад гръдната кост са лекувани с езомепразол 20 mg в продължение на 4 седмици. Симптомите, свързани с рефлукс на кисел стомашен сок (като парене зад гръдната кост и киселинна регургитация) са оценени ретроспективно за период от 24 часа. И в двете проучвания езомепразол 20 mg показва значимо превъзходство пред плацебо по отношение на първичната крайна точка – пълно отзвучаване на паренето зад гръдната кост, дефинирана като липса на пристъпи на парене зад гръдната кост през последните 7 дни преди последната визита (33,9% - 41,6% спрямо 11,9 - 13,7% при плацебо, $p<0,001$). Вторичната крайна точка на пълно отзвучаване на паренето зад гръдната кост, която се дефинира като липса на парене зад гръдната кост в картата в дневника на пациента в продължение на 7 последователни дни, е статистически значима както на седмица 1 (10,0%-15,2% спрямо 0,9%-2,4% при плацебо, $p = 0,014$, $p<0,001$), така и на седмица 2 (25,2%-35,7% спрямо 3,4%-9,0% при плацебо, $p<0,001$).

Други вторични крайни точки подкрепят първичната крайна точка, като сред тях са облекчаване на паренето зад гръдната кост на седмица 1 и седмица 2, процентен дял на денонощията от пълни 24 часа без парене зад гръдната кост на седмица 1 и седмица 2, средна тежест на паренето зад гръдната кост на седмица 1 и седмица 2 и времето до начално и трайно отзвучаване на паренето зад гръдната кост за период от 24 часа и през нощта в сравнение с плацебо. Приблизително 78% от пациентите на 20 mg езомепразол съобщават за отзвучаване на паренето зад гръдната кост през първата седмица от лечението в сравнение с 52 - 58% при плацебо. Времето до трайно отзвучаване на паренето зад гръдната кост, дефинирано като момента, когато за пръв път са записани 7 последователни дни без парене зад гръдната кост, е значимо по-кратко в групата на 20 mg езомепразол (39,7%-48,7% до ден 14 спрямо 11,0%-20,2% при плацебо). Медианата на времето до първото отзвучаване на нощното парене зад гръдната кост е 1 ден, което е статистически значимо в сравнение с плацебо в едното проучване ($p=0,048$) и се доближава до статистическата значимост в другото ($p=0,069$). За всички времеви периоди през около 80% от нощите пациентите са без парене зад гръдната кост, а през 90% от нощите на седмица 2 във всяко клинично изпитване пациентите са без парене зад гръдната кост в сравнение със 72,4 - 78,3% при плацебо. Оценките на изследователите за отзвучаване на паренето зад гръдната кост съответстват на тези на участниците, което показва статистически значими разлики при сравнение между езомепразол (34,7% - 41,8%) и плацебо (8,0%-11,4%).

Освен това изследователите установяват, че езомепразол е статистически значимо по- ефективен от плацебо при отзвучаване на киселинната регургитация (58,5%-63,6% в сравнение с 28,3%-37,4% при плацебо) при оценката на седмица 2.

Цялостната оценка на лечението на 2-та седмица показва, че 78,0 - 80,7% от пациентите на 20 mg езомепразол в сравнение със 72,4 - 78,3% от тези на плацебо съобщават, че състоянието им се е подобрило. Повечето от тях оценяват значимостта на това подобрение като „важно“ до „изключително важно“ по отношение на ежедневната си активност (79-86% на 2-ата седмица).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Езомепразол е нестабилен в кисела среда и се прилага перорално като гранули с ентеросолвентна обвивка. *In vivo* превръщането в R-енантиомер е пренебрежимо. Абсорбцията на езомепразол е бърза, като пиковата плазмена концентрация се постига приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след прием на единична доза от 40 mg, като се повишава до 89% след многократно прилагане веднъж дневно. За доза езомепразол 20 mg съответните стойности са 50% и 68%. Приемът на храна както забавя, така и понижава абсорбцията на езомепразол, макар това да не оказва значимо влияние върху ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

Разпределение
При здрави доброволци привидният обем на разпределение в стационарно състояние е

приблизително 0,22 l/kg телесно тегло. Езомепразол се свързва с плазмените протеини 97%.

Биотрансформация
Езомепразол се метаболизира изцяло чрез системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизма на езомепразол зависи от полиморфния CYP2C19, отговорен за трансформацията до хидрокси- и дезметил-метаболитите на езомепразол. Останалата част зависи от друга специфична изоформа – CYP3A4, отговорна за трансформацията до езомепразол сулфонат, основният плазмен метаболит.

Елиминиране
Дадените по-долу параметри отразяват главно фармакокинетиката при хора с функционален CYP2C19, т.нар. „бързи метаболизатори“.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/час след единична доза и около 9 l/час след многократно приложение. Плазменият елиминационен полуживот при многократно приложение веднъж дневно е около 1,3 часа. Между отделните дози езомепразол се елиминира напълно от плазмата, и при приложение веднъж дневно не показва тенденция към кумулиране. Основните метаболити на езомепразол не оказват ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от приетата перорално доза езомепразол се екскретира с урината като метаболити, а останалата част – с изпражненията. Под 1% от основното съединение се открива непроменено в урината.

Линейност/нелинейност
Фармакокинетиката на езомепразол е проучена при дози до 40 mg два пъти дневно. При многократно приложение на езомепразол, площта под кривата плазмена концентрация/време се увеличава. Това повишаване е дозозависимо и при многократно приложение води до по-стръмно увеличаване на AUC в сравнение с дозопропорционалната зависимост. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на намаляване на метаболизъм при първо преминаване през черния дроб и системния клирънс, вероятно в резултат на инхибирането на CYP2C19 от езомепразол и/или езомепразол сулфонат.

Специални популации пациенти

Бавни метаболизатори
Приблизително 2,9±1,5% от популацията не експресират функционален CYP2C19 и тези хора се наричат „бавни метаболизатори“. При тях метаболизма на езомепразол вероятно се катализира главно от CYP3A4. След многократно приложение на езомепразол 40 mg веднъж дневно, при бавни метаболизатори средната площ под кривата плазмена концентрация/време е по-голяма с приблизително 100%, отколкото при пациенти с функционален CYP2C19 (бързи метаболизатори). Средните пикови плазмени концентрации са по-високи с около 60%.
Тези резултати нямат отношение към дозировката на езомепразол.

Пол
След приложение на единична доза езомепразол от 40 mg, при жени средната площ под кривата плазмена концентрация/време е по-голяма с приблизително 30%, отколкото при мъже. При многократно приложение веднъж дневно не се установява различие в зависимост от пола. Тези резултати нямат отношение към дозировката на езомепразол.

Чернодробно увреждане
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане метаболизма на езомепразол може да е нарушен. При пациенти с тежко чернодробно увреждане скоростта на метаболизма е намалена, което води до удвояване на площта под кривата плазмена концентрация/време на езомепразол . Ето защо, при пациенти с тежко чернодробно увреждане максималната доза не трябва да надвишава 20 mg. При прилагане веднъж дневно езомепразол или основните му метаболити не показват тенденция към кумулиране.

Бъбречно увреждане
Не са правени проучвания при пациенти с понижена бъбречна функция. Понеже бъбрекът е отговорен за екскрецията на метаболитите на езомепразол, но не и за елиминирането на основното

съединение, не се очаква при пациенти с нарушена бъбречна функция метаболизмът на езомепразол да е променен.

Пациенти в старческа възраст (≥65 години)
При пациенти в старческа възраст (71-80 години) метаболизмът на езомепразол не се променя значимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.
Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:
Проучванията за карциногенен потенциал при плъхове с използване на рацемичната смес показват хиперплазия на стомашните ентерохромафинни клетки и развитие на карциноидни тумори. Тези стомашни ефекти при плъхове са резултат от трайна и изразена хипергастринемия в резултат на намалената продукция на стомашна киселина, и се наблюдават след дългосрочно приложение на инхибитори на стомашната киселинна секреция при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо
Захарни сфери (захароза и царевично нишесте)
Повидон K30
Натриев лаурилсулфат
Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3000
Макрогол 6000
Талк (E553b)
Тежък магнезиев карбонат
Полисорбат 80 (E433)
Съполимер на метакрилова киселина - етилакрилат (1:1), 30-процентна дисперсия

Състав на капсулата
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистерна опаковка, състояща се от OPA/Al/PE +DES филм/Al фолио
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Блистерна опаковка, състояща се от OPA/Al/PVC/Al фолио
Да се съхранява под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки, състоящи се от студено формовано OPA/Al/PE + DES филм/Al фолио: 7 и 14 стомашно-устойчиви твърди капсули, в кутия.
Блистерни опаковки, състоящи се от OPA/Al/PVC/Al фолио: 7 и 14 стомашно-устойчиви капсули, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.
Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20210311

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.10.2021
Дата на последно подновяване: 30.04.2026

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03 Април 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.